PHYSIKALISCHE CHEMIE DER ZELLE UND DER GEWEBE

VON

DR. MED. RUDOLF HÖBER
O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT KIEL

FÜNFTE, NEUBEARBEITETE AUFLAGE

LEIPZIG 1924
VERLAG VON WILHELM ENGELMANN

Meinem lieben Kameraden

Dr med. Josephine Höber geb. Marx

gewidmet

Vorwort zur dritten Auflage.

Mein Buch, das bei seinem ersten Erscheinen im Jahre 1902 eher den Charakter eines Leitfadens hatte, in dem die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Physiologie an Hand einer Anzahl von Beispielen darzulegen war, hat nun allmählich fast zu einem Handbuch umgeformt werden müssen, um aus der Fülle einschlägiger Untersuchungen nur die wichtigsten aufzunehmen. Mit Freude und Genugtuung kann ich abermals feststellen, daß die physikalische Chemie als Grundlage für die Physiologie unentbehrlich geworden ist; aus der physikalischen Chemie der Zelle und der Gewebe ist im Verlauf weniger Jahre ein besonderer Forschungszweig der Physiologie geworden. Die Methoden, deren der Physiologe zur Forschung bedarf, sind ja außerordentlich verschiedenartig, und nach diesen Methoden, nach den physikalischen, den chemischen, den physikochemischen Methoden die Physiologie zu gliedern, ist gewiß ein recht äußerliches Einteilungsprinzip; aber die Praxis macht vorläufig diese Gliederung notwendig. So ist beispielsweise die physiologische Chemie schließlich doch nichts anderes als eine Sammlung von Tatsachen und Lehrsätzen, die der Anwendung der nämlichen, eben der chemischen Methode entsprungen sind. Und in derselben Weise dokumentiert sich die Biophysikochemie durch ihre Methodik als eine eigene Disziplin. Ich hatte beim Beginn der Neubearbeitung meines Buches gezögert, ob ich diesmal die reine physikalische Chemie weglassen und allein die auf die Erscheinungen des Lebens angewandte bringen sollte; aber ich bin schließlich doch der Meinung geworden, daß man heute die Kenntnis der wesentlichen Grundzüge der physikalischen Chemie noch weniger voraussetzen kann, als die Kenntnis der organischen Chemie, und deshalb bin ich bei der früheren Form der Darstellung geblieben. Eben darin kommt ja aber auch zum Ausdruck, daß es notwendig ist, auch künftig die Physiologie noch nach ihren Hilfsmitteln einzuteilen und demgemäß auch den hier behandelten Teil der Physiologie, so wie die physiologische Chemie, als ein besonderes Forschungsgebiet abzugrenzen.

Die jetzige Neubearbeitung meines Buches machte es erforderlich, den größeren Teil, insbesondere die Kapitel 7—12 und 14 noch einmal

Vorwort zur dritten Auflage.

Mein Buch, das bei seinem ersten Erscheinen im Jahre 1902 eher den Charakter eines Leitfadens hatte, in dem die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Physiologie an Hand einer Anzahl von Beispielen darzulegen war, hat nun allmählich fast zu einem Handbuch umgeformt werden müssen, um aus der Fülle einschlägiger Untersuchungen nur die wichtigsten aufzunehmen. Mit Freude und Genugtuung kann ich abermals feststellen, daß die physikalische Chemie als Grundlage für die Physiologie unentbehrlich geworden ist; aus der physikalischen Chemie der Zelle und der Gewebe ist im Verlauf weniger Jahre ein besonderer Forschungszweig der Physiologie geworden. Die Methoden, deren der Physiologe zur Forschung bedarf, sind ja außerordentlich verschiedenartig, und nach diesen Methoden, nach den physikalischen, den chemischen, den physikochemischen Methoden die Physiologie zu gliedern, ist gewiß ein recht äußerliches Einteilungsprinzip; aber die Praxis macht vorläufig diese Gliederung notwendig. So ist beispielsweise die physiologische Chemie schließlich doch nichts anderes als eine Sammlung von Tatsachen und Lehrsätzen, die der Anwendung der nämlichen, eben der chemischen Methode entsprungen sind. Und in derselben Weise dokumentiert sich die Biophysikochemie durch ihre Methodik als eine eigene Disziplin. Ich hatte beim Beginn der Neubearbeitung meines Buches gezögert, ob ich diesmal die reine physikalische Chemie weglassen und allein die auf die Erscheinungen des Lebens angewandte bringen sollte; aber ich bin schließlich doch der Meinung geworden, daß man heute die Kenntnis der wesentlichen Grundzüge der physikalischen Chemie noch weniger voraussetzen kann, als die Kenntnis der organischen Chemie, und deshalb bin ich bei der früheren Form der Darstellung geblieben. Eben darin kommt ja aber auch zum Ausdruck, daß es notwendig ist, auch künftig die Physiologie noch nach ihren Hilfsmitteln einzuteilen und demgemäß auch den hier behandelten Teil der Physiologie, so wie die physiologische Chemie, als ein besonderes Forschungsgebiet abzugrenzen.

Die jetzige Neubearbeitung meines Buches machte es erforderlich, den größeren Teil, insbesondere die Kapitel 7—12 und 14 noch einmal

zu schreiben. Die physikalische Chemie der Kolloide ist ja auch in den letzten Jahren in ihrer rapiden Entwicklung fortgeschritten und besonders in demjenigen Teil, der von den Suspensionskolloiden handelt, durch das Studium der Adsorptionsvorgänge erheblich gefördert worden; deshalb wurde nicht nur das 9. Kapitel, in dem die Kolloide abgehandelt werden, neu geschrieben, sondern es wurde auch durch ein besonderes 8. Kapitel über die Adsorption ergänzt. Und diesen weiteren Aufschwung der Kolloidchemie hat naturgemäß auch die Lehre von den physiologischen Wirkungen der Salze (Kap. 10 und 11) wieder mitgemacht. Im 12. Kapitel, welches der Elektrophysiologie vom Standpunkt der physikalischen Chemie gewidmet ist, war neben anderen Ergebnissen der letzten Jahre nunmehr auch der Darstellung der so wichtigen Nernstschen Theorie der Erregung ein breiterer Raum zu gewähren. Das 7. Kapitel ist eigens einer Kritik der Overtonschen Lipoidtheorie vorbehalten; es ist hier noch einmal der Versuch gemacht worden, die Bedeutung dieser viel angefeindeten Lehre klar zu machen und zugleich die Ansätze zu einer künftigen Theorie des physiologischen Stoffimportes und -exportes, von der wir noch weit entfernt sind, zu sammeln. Endlich bedurfte die Lehre von den Fermenten (Kap. 14) einer erneuten Bearbeitung.

Von einer Darstellung der physikochemischen Technik in einer für die Praxis ausreichenden Ausführlichkeit ist abermals Abstand genommen. Ich verweise dafür wieder auf das treffliche Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physikochemischer Messungen von Ostwald und Luther (3. Aufl. 1910), ferner auf die einschlägigen Darstellungen in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden und in Tigerstedts Handbuch der physiologischen Methodik.

Kiel, im Juni 1911.

Rudolf Höber.

Vorwort zur vierten Auflage.

Trotz der kurzen Spanne Zeit, die seit dem Erscheinen der letzten Auflage verflossen ist, war wiederum eine erhebliche Umarbeitung meines Buches notwendig, um die Fülle der neuen Veröffentlichungen dem Alten einzugliedern und das Alte unter neuen Gesichtspunkten zu betrachten. So hat fast jedes Kapitel größere Abänderungen erfahren, und auch eine Neugruppierung des Stoffes war geboten; die physikalische Chemie der Adsorption und der Kolloide wurde der Erörterung der Zellpermeabilität vorangestellt, weil auch diese Abschnitte nun mehr und mehr die Grundlage des schwierigen Kapitels des Stoffimports und -exports bei den Zellen bilden helfen. Diese Lehre von der Permeabilität der Zellen befindet sich jetzt in einem besonders kritischen Stadium, und ich habe viele Mühe darauf verwendet, das große Material an einschlägigen Beobachtungen übersichtlich zu ordnen und die weit divergierenden Schlußfolgerungen, die daraus gezogen worden sind, möglichst objektiv darzustellen. Naturgemäß hat diese Zusammenstellung nur ganz vorübergehenden Wert; aber umso offenkundiger sind die zahlreichen Fragen in diesem, wie auch in vielen der übrigen Abschnitte, die sich dem Leser aufdrängen müssen und zu weiterer Forschung ermutigen, und darin liegt, — so hoffe ich von neuem, — die beste Rechtfertigung für die Existenz des Buches.

Kiel, im Juni 1914.

Rudolf Höber.

zu schreiben. Die physikalische Chemie der Kolloide ist ja auch in den letzten Jahren in ihrer rapiden Entwicklung fortgeschritten und besonders in demjenigen Teil, der von den Suspensionskolloiden handelt, durch das Studium der Adsorptionsvorgänge erheblich gefördert worden; deshalb wurde nicht nur das 9. Kapitel, in dem die Kolloide abgehandelt werden, neu geschrieben, sondern es wurde auch durch ein besonderes 8. Kapitel über die Adsorption ergänzt. Und diesen weiteren Aufschwung der Kolloidchemie hat naturgemäß auch die Lehre von den physiologischen Wirkungen der Salze (Kap. 10 und 11) wieder mitgemacht. Im 12. Kapitel, welches der Elektrophysiologie vom Standpunkt der physikalischen Chemie gewidmet ist, war neben anderen Ergebnissen der letzten Jahre nunmehr auch der Darstellung der so wichtigen Nernstschen Theorie der Erregung ein breiterer Raum zu gewähren. Das 7. Kapitel ist eigens einer Kritik der Overtonschen Lipoidtheorie vorbehalten; es ist hier noch einmal der Versuch gemacht worden, die Bedeutung dieser viel angefeindeten Lehre klar zu machen und zugleich die Ansätze zu einer künftigen Theorie des physiologischen Stoffimportes und -exportes, von der wir noch weit entfernt sind, zu sammeln. Endlich bedurfte die Lehre von den Fermenten (Kap. 14) einer erneuten Bearbeitung.

Von einer Darstellung der physikochemischen Technik in einer für die Praxis ausreichenden Ausführlichkeit ist abermals Abstand genommen. Ich verweise dafür wieder auf das treffliche Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physikochemischer Messungen von Ostwald und Luther (3. Aufl. 1910), ferner auf die einschlägigen Darstellungen in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden und in Tigerstedts Handbuch der physiologischen Methodik.

Kiel, im Juni 1911.

Rudolf Höber.

Vorwort zur vierten Auflage.

Trotz der kurzen Spanne Zeit, die seit dem Erscheinen der letzten Auflage verflossen ist, war wiederum eine erhebliche Umarbeitung meines Buches notwendig, um die Fülle der neuen Veröffentlichungen dem Alten einzugliedern und das Alte unter neuen Gesichtspunkten zu betrachten. So hat fast jedes Kapitel größere Abänderungen erfahren, und auch eine Neugruppierung des Stoffes war geboten; die physikalische Chemie der Adsorption und der Kolloide wurde der Erörterung der Zellpermeabilität vorangestellt, weil auch diese Abschnitte nun mehr und mehr die Grundlage des schwierigen Kapitels des Stoffimports und -exports bei den Zellen bilden helfen. Diese Lehre von der Permeabilität der Zellen befindet sich jetzt in einem besonders kritischen Stadium, und ich habe viele Mühe darauf verwendet, das große Material an einschlägigen Beobachtungen übersichtlich zu ordnen und die weit divergierenden Schlußfolgerungen, die daraus gezogen worden sind, möglichst objektiv darzustellen. Naturgemäß hat diese Zusammenstellung nur ganz vorübergehenden Wert; aber umso offenkundiger sind die zahlreichen Fragen in diesem, wie auch in vielen der übrigen Abschnitte, die sich dem Leser aufdrängen müssen und zu weiterer Forschung ermutigen, und darin liegt, — so hoffe ich von neuem, — die beste Rechtfertigung für die Existenz des Buches.

Kiel, im Juni 1914.

Rudolf Höber.

Vorwort zur fünften Auflage.

Nur mit Zögern gebe ich die fünfte Auflage meiner „Physikalischen Chemie der Zelle und der Gewebe“ heraus; denn ich bin mir bewußt, daß der Einzelne der Arbeit, die ungeheure Fülle von Stoff noch einmal zu formen, kaum noch gewachsen ist. Für mich selber hatte freilich die Aufgabe den alten Reiz, von Neuem darzulegen, welch unbegrenzten Wert die physikalisch-chemische Betrachtungsweise für die Physiologie hat, und ich hoffe auch den Vielen, die dieselbe Betrachtungsweise bei einer Fragestellung anwenden, durch meine Darstellung vorzuarbeiten, umso mehr als diese durch vortreffliche physiologische Spezialwerke, wie Michaelis' „Wasserstoffionen-Konzentration“, Bechholds „Kolloide in Biologie und Medizin“, Schades „Physikalische Chemie in der inneren Medizin“ und Abderhaldens „Lehrbuch der Physiologischen Chemie“, ergänzt wird.

Ich habe den Versuch gemacht, die reine physikalische Chemie diesmal noch mehr von der Physiologie zu trennen als bisher; der I. Teil (Kap. 1—6) hat wesentlich physikalisch-chemischen, der II. Teil (Kap. 7—12) wesentlich physiologischen Inhalt. Der Physikochemiker wird bei Durchsicht des I. Teils zweifellos auf Lücken stoßen und auch bemerken, daß ich manche interessante Wendung eines Problems außeracht gelassen habe; — ich denke z. B. an die Lehre von den Aktivitätskoeffizienten. Der Zweck meiner Darstellung wird mich — so hoffe ich — einigermaßen vor ihm entschuldigen oder rechtfertigen. Der physiologische Teil ist weitgehend neugeschrieben; das gilt vor allem für die Kapitel über die osmotischen Eigenschaften und die Permeabilität der Zelle, über die physiologischen Wirkungen der Elektrolyte und über die elektrophysiologischen Erscheinungen; die Darstellung läßt wohl erkennen, daß die Physiologie hier nach der Arbeit der letzten acht Jahre vielfach auf sicherere physikochemische Fundamente gestellt werden konnte als bis dahin; doch bleiben noch allzu viele Anschauungen provisorisch und fordern lebhaft erneute Prüfung.

Was das Äußere des Buches anlangt, so habe ich versucht, durch reichlichere Verwendung von Kleindruck den Umfang nicht allzu sehr anschwellen zu lassen.

Kiel, im August 1922. **Rudolf Höber.**

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Vorbemerkungen zur ersten Auflage 1902.

„Es ist die Sitte derer, die gern andere auf den Gipfel der Berge führen möchten, daß sie den Mitreisenden den Weg gebahnter und anmutiger schildern, als man ihn finden wird, und daß sie die Aussicht von den Bergen rühmen, auch wenn sie ahnen, daß ganze Teile der Gegend in Nebel verhüllt bleiben werden. Sie wissen, daß auch in dieser Verhüllung ein geheimnisvoller Zauber liegt, daß eine duftige Ferne den Eindruck des Sinnlich-Unendlichen hervorruft, ein Bild, das im Geist und in den Gefühlen sich ernst und ahnungsvoll spiegelt.“ So malt Alexander von Humboldt im „Kosmos“ den Seelenzustand dessen, dem sich einmal ein verheißungsvolles Land der Forscherarbeit aufgetan hat, und so schildert er den Reiz, der von allem Neuen und Unbegriffenen ausgeht, und den, der darin liegt, anderen den steinigen Weg durch das Dickicht finden zu helfen. —

Vor wenigen Jahren sprach Ostwald in seiner Hamburger Rede über Katalyse vor den deutschen Naturforschern und Ärzten es als seine volle wissenschaftliche Überzeugung aus, daß durch die neueren Fortschritte der Chemie der Physiologie eine Entwicklung bevorstehe, welche an Bedeutung der nichts nachgeben werde, welche seinerzeit Liebig durch die erste systematische Anwendung der chemischen Wissenschaft bewirkt habe. Gemeint ist mit den Fortschritten weniger der wundervolle moderne Ausbau der alten analytischen und synthetischen Chemie auf den ehemaligen Grundlagen, als vielmehr das vollkommen neue Fundament, das durch die Entdeckungen von van't Hoff, Arrhenius, Guldberg und Waage gelegt worden ist. Was die Biologen Liebig verdanken, ist, daß er die Chemie seiner Zeit in ihre Wissenschaft hineingetragen hat, daß er sie lehrte, die normalen Bestandteile des Organismus voneinander zu trennen, zu untersuchen und die Wirkung ihrer Einverleibung wie die der Einverleibung körperfremder Stoffe, der Gifte und Arzneimittel, zu studieren. An die Namen jener Forscher aber wird sich für alle Zeiten der Ruhm heften, daß sie denen, deren Aufgabe es ist, die Lebenserscheinungen zu erklären, den Medizinern, Zoologen und Botanikern, Mittel und Wege geschaffen haben,

um ins innerste Getriebe des Lebens vordringen zu können auch ohne Hebel und Schrauben, auch ohne daß es nötig ist, die ursprünglichen Bedingungen des Lebens zu ändern, die Körperbestandteile, welche die durch Liebig neu erstandene iatrochemische Schule kennen gelehrt hat, aus ihrem natürlichen Verbande zu lösen.

Der alte Satz: „Corpora non agunt nisi soluta“ gilt nirgends uneingeschränkter als in der Physiologie. Es wäre wunderbar, wenn eine Theorie der Lösungen, die zum ersten Male den Zustand der gelösten Stoffe klar aus den Eigenschaften der Lösungen ableitet, nicht auch die Vorstellung von dem Verhalten der Substanzen in den wässerig-protoplasmatischen Lösungen, in denen sich der ganze Stoffwechsel abspielt, verdeutlichen würde. Zu den alten Aufgaben der biologischen Chemie, die Bestandteile des Protoplasmas zu sondern, sie rein darzustellen und ihre Zusammensetzung zu erforschen, gesellen sich daher die neuen, die Beziehungen der Stoffe zu ihrem natürlichen Lösungsmittel, dem Wasser, die Abhängigkeit ihres molekularen Zustands und ihrer Reaktionsweise von dem Lösungszustand zu studieren, seitdem van't Hoff im Jahre 1887 das Wesen der Lösungen aufklärte.

Noch im selben Jahre gab Arrhenius eine enorm wichtige Ergänzung und Vervollständigung von van't Hoffs Theorie, deren allgemeinster Anwendbarkeit die ganze große Gruppe der Elektrolytlösungen anfangs ein Hindernis zu bieten schien, indem er deren Rätsel in der Theorie der elektrolytischen Dissoziation, in der Theorie von der Existenz der freien Ionen löste. Fast die gesamte Chemie steht heutzutage unter dem Zeichen der Ionenlehre; es wäre also wiederum geradezu unbegreiflich, würde nicht auch der Biologe den Versuch machen, an dem Glanz, den sie über die Chemie verbreitet hat, eine neue Fackel zu entzünden, um in die Dunkelheit der Lebensprobleme hineinzuleuchten. Für ihn besteht ein Anlaß dazu umso mehr, als die Dissoziationstheorie in allererster Linie ihre Bedeutung für den Zustand der Substanzen in wässeriger Lösung hat, der ja eben fast allein bei den Organismen in Frage kommt.

Vielleicht am folgenschwersten für die Biologie wird aber die Formulierung des Massenwirkungsgesetzes durch Guldberg und Waage. Schon im Jahre 1867 wurde das Gesetz von den norwegischen Forschern aufgestellt; aber selbst im Gebiet der chemischen Wissenschaft war die Zeit seines Regimes damals noch nicht erfüllt. Erst im Bunde mit van't Hoffs und Arrhenius' Theorien kommt es jetzt zu seiner ganzen Bedeutung; in die Physiologie gräbt es eben seine ersten tiefen Spuren ein.

Das Gesetz von Guldberg und Waage beherrscht die chemische Statik und die chemische Dynamik; d. h. es definiert die Bedingungen, unter denen ein Gleichgewichtszustand zwischen verschiedenen chemischen Verbindungen existenzfähig ist, und die Folgen, die aus einer Störung des Gleichgewichts resultieren, nämlich erstens die Art der Restitution, der Kompensation der eingetretenen Störung, und zweitens die Geschwindigkeit, mit der die Neuformierung des Gleichgewichtes erfolgt. In den Organismen haben wir nun chemische Systeme vor uns, die schon vor langer Zeit als bewegliche, als dynamische Gleichgewichte von Emil du Bois-Reymond bezeichnet worden sind, als Systeme, deren Zustand durch ein derartiges Ineinandergreifen und Gegeneinanderwirken mannigfacher chemischer Prozesse charakterisiert ist, daß trotz der lebenslänglichen Kontinuität der Prozesse in ihnen doch ein gleichförmiger Dauerzustand, eine Konstanz in der Zusammensetzung möglich ist, und daß wenigstens innerhalb gewisser Bedingungsgrenzen auf Störungen des Zustandes durch das Eingreifen äußerer Kräfte selbstregulatorisch die Bildung einer neuen Bilanz der einander entgegenwirkenden Prozesse folgen kann. Früher, als nicht einmal die Chemiker, viel weniger die Biologen sich um die Existenz der einfachen chemischen Gleichgewichte zwischen Körperpaaren oder um die Gleichgewichte zwischen größeren Körpergruppen kümmerten, glaubte man oft, in dem dynamischen Gleichgewicht bei den Organismen ein für diese ganz spezifisches Phänomen, einen spezifisch vitalen Charakter gefunden zu haben, der seine besondere Erklärung forderte. Heute schwebt das Problem des dynamischen Gleichgewichtes der Organismen nicht mehr völlig in der Luft, sondern es läßt sich als der Schlußstein und als die Krönung eines hohen und kühnen Gebäudes betrachten, dessen obere Stockwerke ebenso auf den unteren aufruhen, wie die Lösung der höchsten Fragen auf der Erledigung der einfacheren basieren muß. Die Fundamente für den Bau sind durch die Physikochemiker schon gelegt, auch die eigenartigen Gerätschaften von ihnen gegeben. Das Weiterbauen ist Sache der Physiologen, ebenso wie die Erprobung der alten Werkzeuge und deren Umformung oder Neuschaffung für die speziellen Zwecke, denen mit einer automatischen Anwendung der alten Mittel nicht immer gedient sein wird.

Es ist also eine überwältigende Fülle von Aufgaben, die durch die echt moderne, erstaunlich rasche Entwicklung der physikalischen Chemie im Verlaufe weniger Jahre nun an die Biologen herangetreten ist. Die jüngeren Forscher haben darüber oft geklagt, daß die Zeiten Johannes Müllers, Helmholtz', Claude Bernards, du Bois-Reymonds

und Ludwigs vorbei sind, in denen das ganze Gebiet der Physiologie als jungfräuliches, unbeackertes Arbeitsfeld vor dem Forscher lag, als „das Zeitalter der Naturwissenschaften“ angebrochen war. Heute wirkt die physikalische Chemie wieder so befruchtend, wie damals Physik und Chemie. Wenigstens treibt die physikalische Chemie verstreut an allen Ecken und Enden im Gebiet der Physiologie ihre Keime für eine reiche Ernte, und es war ja von je her, wie Humboldt sagt, „ein sicheres Kriterium der Menge und des Wertes der Entdeckungen, die in einer Wissenschaft zu erwarten sind, wenn die Tatsachen noch unverkettet, fast ohne Beziehung zueinander dastehen“. Die folgenden Seiten sind in der Absicht geschrieben, die jungen Keime ins rechte Licht zu setzen, in dem sie sich fortentwickeln können.

Ich weiß aus eigener Erfahrung, wie schwer es oft ist, zu den physiologischen Untersuchungen, die auf der physikalischen Chemie fußen, in das richtige Verhältnis zu kommen. Wenige von den Errungenschaften, die absolut nicht ohne die physikalische Chemie hätten gewonnen werden können, sind hervorragend genug, um unmittelbar den Wert der neuen Lehre zu beweisen. Auf der anderen Seite kommt es einem aber bei vielen Arbeiten so vor, als müßte die Freude an der Existenz der neuen Wissenschaft, die aus ihnen spricht, nur von der subjektiven Brille herrühren, durch die so vielen alles Neue rosiger gefärbt und darum begehrenswerter als nötig erscheint; oder es verleidet einem die ganze physikalische Chemie, wenn man auf Arbeiten stößt, in denen sie keine größere Bedeutung hat als die eines Modeanzuges, der im nächten Jahr durch ein beliebiges anderes ebenso willkürliches Phantasiekostüm ersetzt werden kann. Zur rechten Würdigung kommt man sicherlich am ersten, wenn man vorweg eins der glänzenden Lehrbücher von Ostwald, Nernst oder van't Hoff studiert. Für diejenigen, die noch nicht davon überzeugt sind, daß sich diese Mühe lohnt, die erst einen flüchtigen Blick ins neue Land tun wollen, ehe sie selbst es mit bearbeiten helfen, für die ist dieses Buch geschrieben. Hoffentlich fühlt sich der Mediziner und der Naturwissenschafter mit den Durchblicken durch die Wolkenrisse und durch die Nebelhüllen, denen die folgenden Fragmente ähneln, für den zeitweilig mühsamen Weg bis hin zu den Aussichtspunkten entschädigt.

Einteilung.

Das in diesem Buche verarbeitete Wissen ist auf zwei große Abschnitte verteilt; der eine trägt die Überschrift: Physikalische Chemie der homogenen und heterogenen Systeme mit Anwendungen auf die Physiologie, der zweite wiederholt den Titel des ganzen Werkes: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Der erste umfaßt in der Hauptsache eine Darstellung der physikalischen Chemie, soweit sie heute als Grundlage für physiologische Beobachtungen Verwendung findet. Den Eingeweihten wird dabei das Meiste entbehrlich dünken. Aber Botaniker, Zoologen und Mediziner beherrschen die physikalische Chemie auch heute im allgemeinen noch nicht so, daß ich es hätte wagen können, ihre Kenntnis einfach vorauszusetzen, und mit dem bloßen Hinweis auf eines der Lehrbücher der physikalischen Chemie glaubte ich nicht genug zu tun, da es dann nötig wird, sich all das, was der Physiologie dienlich ist, ad hoc zusammenzusuchen. Immerhin enthält der erste Abschnitt nicht bloß physikalische Chemie, sondern er erläutert diese an mancherlei physiologischen Beispielen oder leitet die Gesetze der physikalischen Chemie sogar unmittelbar aus physiologischen Beobachtungen her. Nur ist in diesem Abschnitt die Anwendung auf die lebendigen Zellen und Zellenkomplexe im allgemeinen vermieden, um dies Hauptthema des Buches möglichst in dem zweiten Abschnitt zusammenzufassen. Ich glaube damit nicht bloß praktisch zu verfahren, sondern zugleich in helles Licht zu setzen, wieviel die physikalische Chemie für die Zellphysiologie zu leisten vermochte und noch weiterhin zu leisten verspricht. Dies ist aber das Ziel des Buches.

I. Teil.

Physikalische Chemie der homogenen und heterogenen Systeme mit Anwendungen auf die Physiologie.

Erstes Kapitel.

Die Theorie der Lösungen und der osmotische Druck der Körpersäfte.

Einige merkwürdige Beobachtungen an Pflanzen bildeten den Ausgangspunkt für die Betrachtungen, welche van't Hoff an die Eigenschaften der Lösungen anknüpfte, und welche ihn zu seiner „Theorie der Lösungen" führten, die heute zu den unentbehrlichen Grundlagen der Physiologie gehört. Auch hier sollen an den Eingang die botanischen Untersuchungen gestellt werden, und es soll noch einmal der Weg durchschritten werden, auf dem die Wissenschaft zu den Lösungsgesetzen vorgedrungen ist.

Die Reizbewegungen der Pflanzen. Es gibt bei einer großen Zahl von Pflanzen Bewegungen von Organen, die mehr oder weniger rasch auf einen Reiz hin erfolgen; die Blätter der Mimosa pudica, mancher Leguminosen und Oxalideen schlagen zusammen, die Staubfäden von Cynara, Centaurea, Berberis, Helianthemum verkürzen oder krümmen sich nach einem Anstoß. Diese Reizbewegungen der Pflanzen konnte Pfeffer bis zu einem gewissen Grade erklären. Wenn man nämlich die Verkürzung eines Staubfadens von Cynara Scolymus oder von Centaurea Jacea, die 20—25 % der ursprünglichen Länge des Fadens ausmachen kann, unter dem Mikroskop beobachtet, so sieht man, daß die langgestreckten Parenchymzellen auf den Reiz hin durch Längenabnahme ihr Volumen verkleinern, und daß Wasser in die Interzellularräume austritt; man findet ferner, daß das Volumen des ganzen Fadens sich ebenfalls durch Wasseraustritt verkleinert, daß dabei keine oder nur eine unbeträchtliche Dickenzunahme stattfindet, und daß der Turgor des Organes abnimmt. Der ganze Prozeß ist also durchaus verschieden von dem Vorgang der Muskelverkürzung, bei dem der Turgor des Muskels zunimmt, das Volumen ungeändert bleibt, der Umfang sich vergrößert. Hier bei dem pflanzlichen Organ handelt es sich um das Zusammenschnellen eines länglichen, für gewöhnlich in der Längsrichtung gespannt gehaltenen Fadens; denn unmittelbar nach dem Eintritt der

Verkürzung kann man den Staubfaden durch Zug wieder auf die doppelte Länge und mehr ausdehnen; und läßt man die Enden wieder los, so schnellt er wieder zusammen. Im ungereizten Zustand wird irgendwie in den Zellen Wasser festgehalten, das deren elastische Längswände ausdehnt, bei der Reizung wird das Wasser frei, die passiv gestreckten Wände können in ihre eigentliche Ruhelage übergehen, sich verkürzen und pressen dabei das Wasser aus den Zellen durch sich hindurch in die Interzellularräume aus, und aus diesen fließt es ab und verläßt den Faden. Nach einiger Zeit erlangen die Zellen dann wieder das Vermögen, Wasser anzuziehen, sie nehmen mehr und mehr an Volumen zu, die Längswände werden wieder gestreckt, der Faden geht aus dem gereizten in den ungereizten Zustand über.

Fragt man nun nach der Kraft, mit welcher das Wasser in den Zellen festgehalten wird, und mit welcher es die Zellwände dehnt, oder fragt man, was auf das Gleiche herauskommt, nach der Arbeit, welche aufzuwenden ist, um die durch den Reiz zusammengeschnellten Wände wieder entgegen ihrem Verkürzungsbestreben auf die ursprüngliche Länge auszudehnen, so führt die Rechnung zu Werten von unerwarteter und erstaunlicher Höhe. Man muß nämlich, wenn man die verkürzten Staubfäden bloß um 10 % ihrer Länge wieder ausdehnen will, eine Zugkraft von etwa 1·5 g auf sie wirken lassen, diese Kraft greift an einer Fläche von 0·1 qmm, dem mittleren Querschnitt eines Staubfadens an; es muß also ein Druck von 1·5 kg pro 1 qcm auf die Innenfläche der Zellwände wirken, wenn diese wieder auf die Länge ausgedehnt werden sollen, die dem ungereizten Zustand entspricht, es muß dauernd mindestens ein Druck von 1·5 Atmosphären im Innern der Zellen herrschen, solange der Staubfaden unverkürzt bleibt. Mindestens; denn erstens ist der Druck auch nach dem Eintritt des Reizerfolges noch nicht vollständig im Innern der Zellen aufgehoben, zweitens nehmen die für gewöhnlich mit Luft, während der Verkürzung mit Wasser gefüllten Interzellularräume etwa 20 % des Fadenquerschnitts ein, beteiligen sich aber nicht an der Druckentwicklung, sondern verhalten sich vollkommen passiv, und drittens übersteigt die Verkürzung der Fäden meistens den Betrag von 10 % der Länge, der der Berechnung des Binnendrucks der Zellen zugrunde gelegt ist, beträchtlich. Man greift also nicht zu hoch, wenn man annimmt, daß die Innenflächen der Zellwände im Ruhezustand unter einem hydrostatischen Druck von 2—4 Atmosphären stehen.

Wenn man nun nach einer Erklärung für diese erhebliche Leistung sucht, so wird man alsbald an einen osmotischen Vorgang denken;

denn das Protoplasma mit seiner Oberflächenschicht, die vom Gewebswasser bespült wird, ist ja vergleichbar einer Salzlösung, welche durch eine tierische Membran von reinem Wasser getrennt ist, welche Wasser anzieht und umso mehr Wasser anzieht, je konzentrierter sie ist, vergleichbar einem Dutrochetschen Endosmometer, in dem durch Osmose eine hydrostatische Druckdifferenz zustande kommt. Der plötzliche Austritt des Wassers aus der Zelle auf einen Reiz hin könnte dann entweder durch eine plötzliche Abnahme der Konzentration an gelösten Stoffen, von denen die Wasseranziehung abhängig ist, verursacht sein, indem etwa plötzlich durch eine chemische Reaktion der gelöste Stoff koagulierte, ausfiele, sich kondensierte oder dergleichen, oder die Ursache könnte in einer plötzlichen chemischen oder physikalischen Änderung der Oberflächenschicht, der angrenzenden Membran gelegen sein, welche von einem so reichlichen Austreten der gelösten Stoffe aus dem Zellinneren in das Gewebswasser gefolgt wäre, daß auch nur noch wenig Wasser festgehalten werden könnte. Beides wäre als Reizerfolg denkbar, beides hätte ein Überwiegen der elastischen Kraft der Zellwände über die bis dahin standhaltende osmotische Kraft zur Folge, und während die Zellwände sich entspannten, müßte das vorher angezogene Wasser nun aus dem Zellinneren herausgepreßt werden. Es fragt sich nur, ob auf osmotischem Wege ein so unerwartet hoher hydrostatischer Druck von 2—4 Atmosphären, wie er nach den geschilderten Untersuchungen innerhalb der Zellwände angenommen werden muß, entwickelt werden kann.

Die Erfahrungen, die bis zur Zeit der Pfefferschen Experimente gemacht worden waren, sprachen durchaus dagegen. Füllt man ein Dutrochetsches Osmometer selbst mit einer konzentrierten Salzlösung und setzt es in reines Wasser ein, schafft also so günstige Bedingungen für die Ausbildung einer hydrostatischen Druckdifferenz, wie sie im Organismus in keinem Fall gegeben sind, so erhält man doch niemals Steighöhen von 20—40 m, die einen Druck von 2—4 Atmosphären repräsentieren würden. Dennoch handelt es sich um Druckdifferenzen durch Osmose.

Osmometer mit permeablen und mit semipermeablen Membranen. Schließt man ein Osmometerrohr, wie gewöhnlich, durch eine tierische Membran und füllt es etwa mit einer konzentrierten Kupfersulfatlösung, so beobachtet man, daß langsam der Überdruck im Osmometer steigt, während Hand in Hand damit mehr und mehr Kupfersulfat aus dem Osmometer in das reine Wasser außerhalb herüberdiffundiert und es blau färbt; die Konzentrationsdifferenz, die gerade den osmotischen

Wasserstrom bedingt, nimmt also stetig ab, und die sich einstellende maximale Niveaudifferenz ist darum auch gar kein Maß für die Kraft, mit der Wasser durch eine konzentrierte Kupfersulfatlösung angezogen wird; eine wirkliche Messung dieser Kraft ist bei der getroffenen Versuchsanordnung überhaupt nicht möglich, weil die Niveaudifferenz nie stationär wird, sondern sich wegen des fortwährenden Herausdiffundierens der gelösten Substanz auch fortwährend ändern muß. Es gibt aber Membranen, die exakte Messungen möglich machen, weil sie für manche gelöste Stoffe völlig undurchgängig sind, während sie Wasser durchlassen, die sogenannten halbdurchlässigen oder semipermeablen Membranen; zu ihnen gehören unter anderen die Traubeschen Niederschlagsmembranen[1]), mit Hilfe deren Pfeffer der Nachweis glückte, daß die rätselhaften hohen Drucke im Zellinneren durch Endosmose erklärbar sind.

Eine solche Niederschlagsmembran läßt sich in der folgenden Weise herstellen. Läßt man aus einer Kapillarpipette einen Tropfen einer starken Kupfersulfatlösung langsam in der Oberfläche einer verdünnten Lösung von Ferrocyankalium ausfließen, so umgibt er sich sofort mit einer Membran von Ferrocyankupfer und bleibt, wenn man die Pipette hebt, in Form eines mit blauer Lösung gefüllten Beutels an der Flüssigkeitsoberfläche hängen. Der Beutel vergrößert sich mehr und mehr durch Wassereintritt von außen. Man sieht das nicht bloß an der Zunahme seines Umfanges, sondern auch daran, daß Schlieren konzentrierter und darum schwererer Ferrocyankaliumlösung von der Oberfläche des Beutels senkrecht abwärts sich erstrecken. Um den Eintritt von reinem Wasser handelt es sich; denn die Lösung innerhalb der Niederschlagsmembran bleibt klar, es kommt nicht etwa durch Durchtritt von Ferrocyankalium auch innen eine Bildung von Ferrocyankupfer zustande. Membranen von ähnlichen Eigenschaften lassen sich mit Hilfe von Gerbsäure und Leim, von Eisenchlorid und Ferrocyankalium, von Chlorcalcium und Dinatriumphosphat u. a. herstellen; alle sind für die beiden membranogenen Verbindungen und manche andere Stoffe semipermeabel.

Messung des osmotischen Druckes nach Pfeffer. Als Endosmometermembranen sind die Niederschlagsmembranen nun aber zunächst wegen ihrer großen Zartheit und Labilität im Gegensatz zu den tierischen Häuten gar nicht zu gebrauchen; aber dies Hindernis für die

---

[1]) M. Traube, Zentralbl. f. die mediz. Wissensch. 1864, 609, 1866, 97 u. 113. Arch. f. Physiol. 1867, 87 u. 129.

osmotischen Untersuchungen läßt sich durch einen Kunstgriff aus dem Wege räumen. Pfeffer vermutete in den Oberflächenschichten der Protoplasmen semipermeable Membranen; das konnten auf jeden Fall nur außerordentlich feine Gebilde sein, die die großen Drucke von mehreren Atmosphären allein dann auszuhalten vermochten, wenn sie auf einem festen, wenn auch porösen Widerlager aufruhten; und dieses ist in den Pflanzenzellen in Gestalt der Zellulosemembranen gegeben, die den Protoplasten umschließen. Die Pflanzenzellen ahmte nun Pfeffer nach; er tränkte einen Zylinder aus porösem Ton, der der Zellulosehaut entsprechen sollte, mit Kupfersulfatlösung, setzte darauf den Zylinder in eine Lösung von Ferrozyankalium und lagerte so in die Poren der Tonmasse eine Niederschlagsmembran ein, die, gestützt und getragen von dem festen Ton, hohen Drucken Widerstand zu leisten vermochte. Auch in dieser Situation sind die Membranen noch relativ labil und bekommen leicht Risse, die die Versuche vereiteln. Am besten verfährt man so, daß man durch die auf der einen Seite von Kupfersulfatlösung, auf der anderen von Ferrozyankaliumlösung bespülte Tonzelle einen elektrischen Strom schickt, der eine elektrolytische Vereinigung der Kupfer- und der Ferrozyanverbindung zuwege bringt[1]). Nach der Herstellung der Niederschlagsmembran wäscht man den Zylinder mit Wasser, füllt ihn mit einer Lösung von Kupfersulfat oder von einer anderen Verbindung, für die die Membran undurchlässig ist, setzt mit Hilfe eines Stopfens ein enges Steigrohr oder auch ein Quecksilbermanometer in die gefüllte Zelle und bringt den so armierten Apparat in reines Wasser. Im Verlaufe mehrerer Stunden stellt sich dann eine hydrostatische Druckdifferenz her, die nun gegenüber den Versuchen mit tierischen Membranen einen ganz konstanten Wert annimmt, einen Wert, der auch dann immer wieder erreicht wird, wenn man eine andere Niederschlagsmembran herstellt und nur die gleiche Lösung verwendet, während bei tierischen Häuten die maximale Niveaudifferenz trotz Gleichheit der Lösung von Membran zu Membran wechselt, weil diese bald mehr, bald weniger durchlässig für den aufgelösten Stoff sind. Den für eine Lösung charakteristischen Druck, den man mit Hilfe der Niederschlagsmembranen als Wasser- oder Quecksilberdruck mißt, bezeichnet man als ihren osmotischen Druck.

Ganz genau ist übrigens diese Druckmessung nur dann, wenn das Steig- bzw. Manometerrohr so eng ist, daß das in dasselbe hinein-

---

[1]) Morse und Horn, Amer. Chem. Journ. **26**, 80 (1901); Morse und Frazer, ebenda **28**, 1 (1902) und **34**, 1 (1905).

getriebene Flüssigkeitsquantum gegenüber der im Tonzylinder befindlichen Menge nicht in Betracht kommt. Hineingetrieben wird ja Flüssigkeit dadurch, daß Wasser von außen durch die Niederschlagsmembran in den Zylinder eindringt; wäre dies Wasserquantum beträchtlich, so bedeutete das eine Verdünnung der Lösung, und man mäße tatsächlich den osmotischen Druck einer verdünnteren als der zur Untersuchung hergestellten Lösung; ist aber das Manometerrohr eng, dann wird schon durch den Eintritt eines winzigen Wasserquantums die Lösung im Manometer bis zu der dem osmotischen Druck entsprechenden Höhe emporgetrieben. Es ist hier dasselbe wie bei allen Druckmessungen mit Hilfe von Manometern: die drückende Substanz leistet eine Arbeit, die durch das Produkt von Druck und Volumen bestimmt ist; ist der zweite Faktor dieses Produktes, das Volumen, über das hinaus die Arbeit geleistet wird, sehr klein, so ist die geleistete Arbeit ein direktes Maß für den Druck.

Die mit dieser Methode gemessenen Drucke zeigen schon für geringe Konzentrationen an gelöstem Stoff ziemlich hohe Werte. Der osmotische Druck einer nur einprozentigen Traubenzuckerlösung ist bei 0° etwa 1·24 Atmosphären, der einer einprozentigen Kochsalzlösung fast 7 Atmosphären, also hohe Drucke bei Konzentrationen, die den im Organismus gegebenen wohl entsprechen. Die Möglichkeit, die reizempfängliche Streckstellung bei den reizempfindlichen pflanzlichen Organen mit der Entwicklung hoher osmotischer Drucke durch die Protoplasten zu erklären, war dadurch dargetan.

Osmotischer Druck und Gasdruck. Füllt man nun die Pfefferschen Tonzellen mit verschieden konzentrierten Lösungen eines und desselben Stoffes, so findet man, daß der osmotische Druck mit dem Gehalt steigt. Die folgenden Versuche von Pfeffer[1]) demonstrieren das:

Rohrzuckergehalt in Gewichtsprozenten	Druck in cm Quecksilber	$\frac{\text{Druck}}{\text{Gehalt}}$
1	53·5	53·5
2	101·6	50·8
4	208·2	52·1
6	307·5	51·3

[1]) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen S. 110 (1877). Siehe ferner: H. N. Morse mit Lovelace, Frazer, Holland u. Mears, Amer. Chem. Journ. **37,** 324 (1907); **40,** 1 (1908); **41,** 257 (1909); **45,** 91 (1911); Cohen u. Commelin Zeitschr. f. physik. Chem. **64,** 1 (1908).

Die Konzentration ist also ein Faktor, der den osmotischen Druck bestimmt; ein zweiter ist die Temperatur. Die Abhängigkeit des Druckes von beiden Variablen, von Temperatur und Konzentration, läßt sich nach den Pfefferschen Experimenten für eine Rohrzuckerlösung darstellen durch die Formel:

$$P = n \cdot 0{\cdot}652 \cdot (1 + \alpha t),$$

wenn P den Druck, n den Gehalt in 100 g Wasser, t die Temperatur und α einen Temperaturkoeffizienten darstellt.

Diese Abhängigkeit des osmotischen Druckes von Konzentration und Temperatur erinnert an das gleiche Verhalten des Gasdruckes, und die Analogie wird noch auffälliger dadurch, daß die Konstante α den Wert $0{\cdot}00367 = \frac{1}{273}$ zeigt, also den Wert der Gay-Lussacschen Zahl.

Die Gasgesetze. Erinnern wir uns, daß das Verhalten der Gase durch die folgenden Gesetze bestimmt wird:

1. Der Druck p einer Gasmasse ist bei konstanter Temperatur umgekehrt proportional dem Volumen v, also, da Gasvolumen und Gaskonzentration reziproke Werte sind, direkt proportional der Konzentration c. (Gesetz von Boyle und Mariotte.) Formuliert heißt das:

$$p v = \frac{p}{c} = \text{konst.}$$

2. Der Druck p einer Gasmasse steigt bei konstant gehaltenem Volumen um einen bestimmten, von der Natur des Gases unabhängigen Betrag, wenn man die Temperatur um eine bestimmte Zahl von Graden erhöht. Das Entsprechende gilt für das Volumen v derselben Gasmasse bei Konstanthaltung des Druckes. Der Betrag hat für Änderung der Temperatur um 1° den Wert $0{\cdot}00367 = \frac{1}{273}$ (Gesetz von Gay-Lussac). Diese Regel läßt sich ausdrücken durch die Formeln:

$$p_t = p_0 (+ 0{\cdot}00367\, t) = p_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right),$$

wenn p_t und p_0 die Drucke bei der Temperatur $t°$ und einer beliebigen Ausgangstemperatur, etwa 0°, bedeuten, und:

$$v_t = v_0 (1 + 0{\cdot}00367\, t) = v_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right),$$

wenn v_t und v_0 die entsprechenden Volumina bedeuten.

Beide Gesetze lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Erwärmt man eine bestimmte Gasmenge von dem Volumen v_0 bei konstantem Druck p_0 von 0° auf $t°$, so steigt das Volumen auf $v_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right)$. Das Produkt $p_0 v_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right)$ ist nach dem Boyle-Mariotteschen Gesetz eine für die Temperatur $t°$ charakteristische Konstante k_t. Variiert man nun bei der Temperatur $t°$ Druck und Volumen, so ist das Produkt von zwei beliebigen Werten p und v ebenfalls gleich k_t. Es folgt also, daß:

$$p v = p_0 v_0 \left(1 + \frac{1}{273} t\right)$$

ist, oder:

$$pv = \frac{p_0 v_0}{273}(273 + t).$$

Drücken wir die Temperatur in Graden der absoluten Skala aus, in der der Nullpunkt der gewöhnlichen Skala den Wert 273 hat, so geht die Formel über in:

$$pv = \frac{p_0 v_0}{273} T,$$

wenn T die absolute Temperatur bedeutet.

$\frac{p_0 v_0}{273}$ ist aber bei der Wahl bestimmter Einheiten eine für alle Gase konstante Größe. Entsprechend der Regel von Avogadro verhalten sich die Massen der Gase, die bei gleicher Temperatur und gleichem Druck das gleiche Volumen einnehmen, wie ihre Molekulargewichte; wählt man also von den verschiedensten Gasen Mengen, die ihrem Molekulargewicht, in Grammen ausgedrückt, entsprechen, Mengen, die man als Gramm-Moleküle oder nach Ostwald als Mole bezeichnet, und hält sie bei 0° und einem Druck von 760 mm Quecksilber, so nehmen sie alle den gleichen Raum, nämlich einen Raum von 22·42 Litern ein. Der konstante Wert $\frac{p_0 v_0}{273}$ wird also für Gramm-Moleküle bei 0° und $p = 1$ Atmosphäre $= 760$ mm Quecksilber gleich $\frac{1 \,.\, 22{\cdot}42}{273} = 0{\cdot}0821 = R$. Dieser Wert heißt die Gaskonstante. Für molare Mengen von Gasen gilt also als allgemeinstes Gesetz:

$$pv = RT = 0{\cdot}0821\, T.$$

In Worten ausgedrückt heißt das: die Arbeit, welche zur Entwicklung von 1 Mol irgend eines Gases aufgewendet werden muß, beträgt 0·0821 T Literatmosphären. Rechnet man die Arbeit in kalorisches Maß um, indem man als Kalorie die zur Erwärmung von 1 g Wasser um 1° benötigte Wärmemenge bezeichnet, so ergibt sich:

$$pv = 1{\cdot}99\, T \text{ kal.}$$

Die Theorie der Lösungen. Eine Beziehung wie beim Gasdruck zu Volumen und Temperatur besteht, wie wir sahen, nun auch beim osmotischen Druck, den ein gelöster Stoff ausübt. Es fragt sich darum, ob ein gelöster Stoff in seinem Verhalten nicht vollkommen den Gasen analog sich verhält, also ob nicht auch dieselbe Konstante R die Druck- oder die Volumgröße molarer Mengen gelöster Stoffe bestimmt. Der Prüfung daraufhin unterzog van't Hoff die Pfefferschen Ergebnisse.

Aus der von ihm aus Pfeffers Zahlen für den osmotischen Druck von Rohrzuckerlösungen abgeleiteten Formel:

$$P = n \,.\, 0{\cdot}652\left(1 + \frac{1}{273}t\right)$$

wird für $t = 0$ und $n = 1$:

$$P = 0{\cdot}652.$$

Für eine einprozentige Rohrzuckerlösung ist das Volumen v, in

dem sich ein Grammolekül gleich 342 g befindet, 34·2 Liter groß; in diesem Falle ist also:

$$\frac{p_0 v_0}{273} = \frac{0{\cdot}652 \,.\, 34{\cdot}2}{273} = 0{\cdot}0817 = r,$$

die aus den Pfefferschen Experimenten berechnete „Gaskonstante“ hat also annähernd denselben Wert wie die Größe R, die absolute Größe des osmotischen Druckes entspricht also in der Tat dem Gasdruck. Es läßt sich daher als Grundsatz für die Theorie der Lösungen sagen: „Der osmotische Druck einer Lösung entspricht dem Druck, welchen die gelöste Substanz bei gleicher Molekularbeschaffenheit als Gas oder Dampf im gleichen Volumen und bei derselben Temperatur ausüben würde“ (van't Hoff)[1]. Löst man also von verschiedenen Stoffen in je 22·4 Litern Wasser bei 0° Mengen auf, die je einem Grammolekül entsprechen, so erhält man „äquimolekulare“ Lösungen, die alle einen osmotischen Druck von einer Atmosphäre ausüben, oder verteilt man dieselben Mengen unter sonst gleichen Bedingungen auf 1 Liter Wasser, so betragen die Drucke aller Lösungen 22·4 Atmosphären. Nimmt man aber umgekehrt zum Ausgangspunkt Lösungen von gleichem osmotischen Druck, sogenannte isosmotische oder isotonische Lösungen, also etwa Lösungen von einer Atmosphäre, so müssen sich die Mengen der aufgelösten Stoffe wie ihre Molekulargewichte verhalten.

Osmotische Arbeit. Die Analogie im Verhalten der gelösten Stoffe und der Gase ist eine weitgehende. So kann ein Stoff bei seiner Auflösung geradeso Arbeit leisten, wie ein Gas bei seiner Entwicklung. Eine semipermeable Membran trenne z. B. eine Schicht reinen Wassers von einer darunter befindlichen Schicht der konzentrierten Lösung eines Stoffes, welcher zum Teil ungelöst als „Bodenkörper“ am Boden des Gefäßes liegt; die konzentrierte Lösung habe den osmotischen Druck von p Atmosphären. Geht nun ein weiteres Mol des löslichen Stoffes in konzentrierte Lösung über, indem sich die Membran über das Volumen v von reinem Wasser aufwärts verschiebt, so kann dabei die Arbeit $pv = RT$ gewonnen werden, indem etwa ein auf der Membran lastendes entsprechendes Gewicht gehoben wird. Umgekehrt erfordert es geradeso einen Arbeitsaufwand, um eine Lösung zu konzentrieren, d. h. ihren osmotischen Druck zu steigern, wie es Arbeit kostet, ein Gas zu komprimieren. Man kann sich die Art einer solchen Arbeitsleistung und ihren Effekt am besten nach van't Hoff an folgendem, dem Osmometer nachgebildeten Modell (Abb. 1) klar machen:

[1]) van't Hoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 488 (1887).

In das Wasser W taucht ein Zylinder C, welcher unten mit einer semipermeablen Membran verschlossen und mit der Lösung L gefüllt ist. Übt man nun auf den Stempel, welcher die Lösung nach oben hin abschließt, einen Druck aus, welcher größer ist, als der osmotische Druck der Lösung, so steigt dieser, indem Wasser von L nach W übertritt, bis er dem am Stempel aufgewendeten Druck gleich geworden ist. Die aufgewendete Arbeit wird geradeso wie bei einer Gaskompression in Wärme verwandelt, sowie umgekehrt die „Verdünnungsarbeit", welche ein gelöster Stoff in einer geeigneten Maschinerie zu leisten vermag, indem er sich auf ein größeres Volumen Lösungsmittel verteilt, auf Kosten der Umgebungswärme zustande kommt. Gas wie Lösung sind also Gebilde, welche „Volumenergie" aufzunehmen wie abzugeben vermögen[1]).

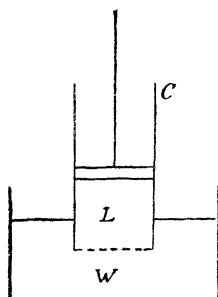



Abb. 1.

Erklärungen des osmotischen Druckes. Falls man nun das Bedürfnis nach möglichster Anschaulichkeit von der Entfaltung des osmotischen Druckes hat, so kann man sich die Sache folgendermaßen vorstellen: da der gelöste Stoff sich im Lösungsmittel geradeso verhält, wie ein Gas im Gasraum, so läßt sich das Zustandekommen des osmotischen Druckes auch geradeso versinnbildlichen, wie das Zustandekommen des Gasdruckes. Nun stellt die kinetische Gastheorie den Druck, welchen eine Gasmasse bei einer bestimmten Temperatur auf einschließende Wände ausübt, als den Effekt der Stöße dar, welche die in allen Richtungen mit einer von der Temperatur abhängigen Geschwindigkeit durcheinander fliegenden Gasmoleküle den Wänden versetzen. Also kann man sich auch die Moleküle der gelösten Stoffe im Lösungsmittel bewegt vorstellen; denn die Gleichheit von Gas- und osmotischem Druck legt ja die Deutung nahe, daß „der Akt der Lösung und der der Verdampfung bei einer und derselben Temperatur jeden Körper in Teilchen reduzieren, welche dieselbe Masse und dieselbe lebendige Translationskraft im gelösten und im gasförmigen Zustand besitzen"[2]). So ist ohne weiteres einzusehen, daß ein von einer Traubeschen Niederschlagsmembran umhüllter Tropfen von konzentrierter Kupfersulfatlösung, welcher in einer verdünnten Ferrozyankaliumlösung in Schwebe erhalten wird, so, wie es vorher beschrieben wurde, durch den von innen überwiegenden Anprall der Moleküle auf die Membran unter Wasseraufnahme sich vergrößert.

Weniger anschaulich erscheint es aber auf dem Boden dieser kinetischen Vorstellung, wenn im Steigrohr des Pfefferschen Osmometers die Flüssigkeit gehoben wird. Den Grund dafür kann man jedoch in folgendem finden: aus Versuchen über die Zugfestigkeit von Flüssigkeitsfäden[3]) und aus Berechnungen derjenigen Arbeit,

---

[1]) Über die Berechnung der osmotischen Arbeit siehe Kap. 12.

[2]) Raoult, Die chemischen Ergebnisse der Kryoskopie und der Tonometrie. Annales de l'Université de Grenoble **13**, 173 (1901).

[3]) Siehe dazu: Hulett, Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 353 (1903).

welche aufzuwenden ist, um ein Flüssigkeitsteilchen aus dem Inneren einer Flüssigkeit an ihre Oberfläche zu transportieren[1]), ist zu schließen, daß in Flüssigkeiten ein nach Tausenden von Atmosphären zu datierender einwärts gerichteter „Binnendruck" herrscht: diesem Druck wirkt dann der von den gelösten Teilen ausgeübte osmotische Druck vom Inneren der Lösung her entgegen[2]). Ist nun eine Pfeffersche Zelle mit einer Lösung gefüllt, und taucht sie in reines Wasser ein, so wirkt an der freien Oberfläche der Lösung überall die Differenz Binnendruck minus osmotischem Druck, an der freien Oberfläche des Wassers überall der volle Binnendruck nach einwärts; daher muß reines Wasser durch die Niederschlagsmembran in die Lösung hineingetrieben werden, bis der entstehende hydrostatische Druck den osmotischen kompensiert.

Man kann aber auch für die Erklärung der osmotischen Vorgänge die Vergleichbarkeit mit den Vorgängen in den Gasen in den Vordergrund stellen und dabei zugleich ganz von der eben für die Erklärung bevorzugten kinetischen Hypothese absehen. Ramsay[3]) hat in folgender interessanter Weise den Pfefferschen Versuch mit Gasen nachgeahmt: an die Stelle der in die Tonzelle eingelagerten Niederschlagsmembran tritt ein Gefäß aus Palladium, dieses wird von einer Wasserstoffatmosphäre von bestimmtem Druck umhüllt, welche das reine Lösungsmittel Wasser repräsentiert; anstatt einer Lösung befindet sich im Inneren des Palladiumgefäßes reiner Stickstoff. Überläßt man dieses System sich selber, so steigt allmählich das Quecksilber in einem in das Palladiumgefäß eingefügten Manometer an und macht erst dann Halt, wenn der Druckanstieg genau dem Druck der außen befindlichen Wasserstoffatmosphäre gleichkommt. Die Erklärung für diesen Verlauf ist folgende: das Palladium ist für Wasserstoff durchlässig, für Stickstoff dagegen undurchlässig; daher dringt der Wasserstoff durch das Metall in die reine Stickstoffatmosphäre ein, bis er innen in der gleichen Konzentration vorhanden ist, d. h. den gleichen Druck ausübt, wie außen. Schließlich übertrifft dann also der im Gefäß herrschende Druck den Außendruck um den Druck des Stiffstoffs; dieser ist sozusagen der „osmotische" Druck des im Wasserstoff „gelösten" Stickstoffs. Dann kann man aber umgekehrt die osmotischen Vorgänge an der Pfefferschen Zelle so deuten, daß das Wasser in der in der Zelle befindlichen Lösung in geringerer Konzentration vorhanden ist als außerhalb, und daß es diesen Konzentrationsunterschied auszugleichen strebt.

Schließlich hat man bei einer Erklärung der osmotischen Wasserströmung auch damit zu rechnen, daß der Lösungsvorgang auf eine Verbindung zwischen löslichem Stoff und Lösungsmittel, auf eine „Hydratbildung" zurückgeführt werden kann (siehe Kap. 5), daß also Anziehungskräfte zwischen beiden bestehen; mit dieser Voraussetzung griffe man dann für die Deutung der Osmose wieder auf den alten Begriff des „Wasseranziehungsvermögens" der löslichen Stoffe zurück. —

Indirekte Methoden der Bestimmung des osmotischen Druckes. Die direkte Bestimmung des osmotischen Druckes mit Hilfe der Nieder-

---

[1]) Stefan, Wied. Ann. **29**, 655. Siehe auch: Ostwald, Grundriß d. allg. Chemie, 3. Aufl., S. 146.

[2]) Siehe dazu: Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **11**, 676 (1893).

[3]) Ramsay, Zeitschr. f. physik. Chemie **15**, 518 (1894).

schlagsmembranen ist nun einerseits sehr umständlich, andererseits wegen der Zartheit und Hinfälligkeit der Membranen schwierig; es wird die Methode deswegen verhältnismäßig selten und nur für spezielle Zwecke angewandt, und der osmotische Druck gewöhnlich weit einfacher auf indirektem Wege bestimmt. Bei der Bestimmung auf direktem Wege wird, wie wir sahen, derjenige Druck bestimmt, welcher gerade ausreicht, aus einer Lösung Wasser oder allgemeiner, reines Lösungsmittel, also Alkohol aus alkoholischer, Äther aus ätherischer Lösung, abzupressen. Auch sämtliche indirekte Methoden beruhen auf einer Trennung von Lösungsmittel und gelöstem Stoff, die natürlich um so schwerer, unter um so größerem Arbeitsaufwand zu vollziehen ist, je konzentrierter die Lösung ist.

Osmotischer Druck und Dampfdruck. Soll das Lösungsmittel durch Verdampfung aus der Lösung entfernt werden, so muß um so mehr Energie in Form von Wärme zugeführt werden, ehe Dampf entweicht, je konzentrierter die Lösung ist, „je mehr gelöste Moleküle vorhanden sind, die das Lösungsmittel festhalten“. Es setzt also die Anwesenheit von gelöstem Stoff die normale Dampftension des Lösungsmittels herab, es besteht ein Parallelismus zwischen osmotischem Druck und Dampfdruckerniedrigung.

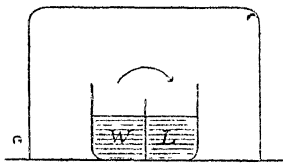



Abb. 2.

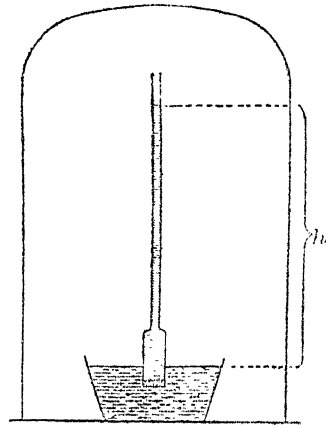



Abb. 3.

Man kann sich die Notwendigkeit dieser Beziehung nach Arrhenius[1] am besten folgendermaßen klar machen: Füllt man ein Gefäß (Abb. 2), dessen Raum durch eine feste Scheidewand in zwei Kammern abgeteilt ist, auf der einen Seite mit Wasser (*W*), auf der anderen mit der Lösung (*L*) eines nicht flüchtigen Stoffes und stülpt über das Gefäß eine dicht schließende Glocke, so hat man eine Art Osmometer; denn die Luft, welche über dem Wasser und über der Lösung steht, repräsentiert eine semipermeable Membran, welche bloß für das Lösungsmittel Wasser, in Dampfform, durchgängig, dagegen für den unflüchtigen gelösten Stoff

[1] Arrhenius, Lehrbuch der Elektrochemie 1901, S. 33.

undurchgängig ist. Es muß also Wasser durch die Luft zur Lösung übertreten; also muß das Wasser eine größere Dampftension haben als die Lösung.

Die genauere Beziehung zwischen osmotischem Druck und Dampfdruck läßt sich nach Arrhenius[1]) rechnerisch folgendermaßen auffinden:

Wir denken uns das Gleichgewicht zwischen einer in einer Pfefferschen Zelle eingeschlossenen Lösung und dem außerhalb befindlichen reinen Lösungsmittel eingetreten; die Niveaudifferenz betrage alsdann die Höhe h (Abb. 3). Der ganze in das Lösungsmittel eintauchende Apparat befinde sich samt dem Lösungsmittel luftdicht abgeschlossen in einem Behälter, in dem die konstante Temperatur T herrscht. Der Behälter ist alsdann erfüllt von dem Dampf des Lösungsmittels. Herrscht in dem abgeschlossenen System vollständiges Gleichgewicht, findet also auch keine Verdampfung, weder aus der Lösung, noch aus dem reinen Lösungsmittel statt, dann muß das Gewicht einer Dampfsäule von 1 qcm Querschnitt, welche über dem im Steigrohr befindlichen Niveau der Lösung steht, gleich dem Dampfdruck p_1 der Lösung, das Gewicht einer anderen Säule von gleichem Querschnitt, die über dem reinen Lösungsmittel steht, gleich dessen Dampfdruck p sein. Es ist also der Dampfdruck p um das Gewicht einer Dampfsäule von der Höhe h und dem Querschnitt 1 größer als p_1. Das Gewicht dieser Dampfsäule berechnet sich nun folgendermaßen: Wenn ein Mol M des verdampften Lösungsmittels in v_1 Litern enthalten ist, dann gilt die Gleichung: $p_1 v_1 = RT$. In 1 ccm sind $\frac{M}{1000 v_1} = \frac{M p_1}{1000 RT}$ g enthalten; $\frac{M p_1}{1000 RT}$ ist also das spezifische Gewicht des Dampfes und $\frac{h M p_1}{1000 RT}$ das Gewicht der Dampfsäule von der Höhe h, welches auf die Flächeneinheit wirkt. Demnach gilt:

$$p - p_1 = \frac{h M p_1}{1000 RT}.$$

Ist nun weiter S das spezifische Gewicht der Lösung, dann ist hS das Gewicht der durch osmotische Arbeit gehobenen Flüssigkeitssäule mit dem Querschnitt 1, also gleich dem osmotischen Druck der Lösung P:

$$P = hS.$$

Durch Eliminierung von h folgt dann:

$$P = \frac{p - p_1}{p_1} \cdot \frac{1000 SRT}{M}.$$

Es ist also möglich, mit Hilfe der Bestimmung der Dampftension p_1 bzw. der von der Anwesenheit des gelösten Stoffes herrührenden Tensionsabnahme $p - p_1$ den osmotischen Druck einer Lösung zu messen.

Zur Tensionsbestimmung sind mannigfache Tensimeter angegeben worden[2]), jedoch haben dieselben zur Behandlung biologischer Fragen bisher nur wenig Verwendung gefunden. Zwar hat das tensimetrische Verfahren vor den gleich zu erörternden anderen indirekten Methoden den großen Vorzug, Messungen bei sehr verschiedenen, namentlich auch den biologischen Temperaturen zu erlauben, sowie

[1]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie 3, 115 (1889): ferner: van't Hoff. Zeitschr. f. physik. Chemie 1, 494 (1887).

[2]) Siehe dazu: Friedenthal, Zentralbl. f. Physiologie 1903, 437; H. W. Fischer, Jahresber. der schles. Ges. f. vaterländ. Kultur 1909.

eventuell statthabende kontinuierliche Veränderungen im osmotischen Druck der untersuchten Lösung anzugeben, auf der anderen Seite wird aber die Verwendbarkeit dadurch beschränkt, daß gelöste Gase, wie sie gerade in vielen physiologischen Flüssigkeiten enthalten sind, die Messung stören und deshalb vorher beseitigt werden müssen.

An dieser Stelle kann auch noch eine Methode der osmotischen Druckbestimmung angeführt werden, die den Vorteil bietet, daß sie nur kleine Flüssigkeitsmengen erfordert (1—1,5 ccm), und die von ihrem Autor Barger[1]) als tensimetrische Methode angegeben wurde. Sie hat folgende Grundlage: Gegeben seien zwei Lösungen desselben Lösungsmittels; bringt man nun in eine Kapillare abwechselnd kleine Tröpfchen der beiden Lösungen, so daß jedes Tröpfchen von dem nächstfolgenden durch einen Luftraum getrennt ist, so zeigt die öfter wiederholte Ausmessung der Tröpfchenlänge unter dem Mikroskop, daß die Tröpfchen der Lösung mit der größeren Dampfspannung an Länge abnehmen, während die anderen zunehmen. Ist die Zusammensetzung der einen Lösung bekannt, so kann man durch eine Reihe von Versuchen, in denen man diese Standardlösung willkürlich konzentriert oder verdünnt, diejenige Konzentration herausfinden, bei der die Tröpfchen beider Lösungen ihre Größe nicht verändern. — Nach Yamakami[2]) erfolgen jedoch Wachstum und Abnahme der Tröpfchen nur zum kleinsten Teil durch Destillation des Lösungsmittels, vor allem erfolgen sie durch Osmose und Diffusion (siehe S. 45), durch die Flüssigkeitshaut, die infolge von Benetzung der Kapillarwand die einzelnen Tröpfchen miteinander verbindet. Bei dieser Art Ausgleich können natürlich durch Mischung, eventuell auch durch chemische Reaktion zwischen den gelösten Bestandteilen der beiden Lösungen bedenkliche Fehlerquellen in das Ergebnis hineingetragen werden.

Auf der Tatsache des Zusammenhangs zwischen Dampfdruckerniedrigung und osmotischem Druck fußt auch eine zweite Methode der indirekten Bestimmung des osmotischen Druckes, welche von den Physikochemikern weit häufiger verwendet wird, als die tensimetrische, nämlich die Methode der Siedepunktsbestimmung. Bekanntlich steigt die Dampftension mit der Temperatur; bei reinem Wasser ist sie bei 100° gleich 1 Atmosphäre. Bei einer wässerigen Lösung hat aber die Dampftension bei 100° den Wert von 1 Atmosphäre noch nicht erreicht, der Dampf überwindet den Atmosphärendruck noch nicht, die Lösung siedet also nicht bei 100°, sondern erst bei einer höheren Temperatur. Der Siedepunkt des Wassers wird also durch die Anwesenheit des gelösten Stoffes aufwärts gerückt und um so mehr, je konzentrierter die Lösung ist. Somit bildet die leicht zu bestimmende Siedepunktserhöhung auch ein Maß für den osmotischen Druck; löst man ein Mol in 1 Liter Wasser auf, so beträgt die sog. „molekulare Siedepunktserhöhung" 0·52°. Für andere Lösungsmittel ist der Wert dieser Konstanten ein anderer; so z. B. für Äthylalkohol 1·15°, für Äthyläther 2·12°, für Chloroform 3·66°.

Der Wert ist bestimmt durch die Größe der Verdampfungswärme des Lösungsmittels; die Beziehung zu dieser ist nämlich durch folgendes gegeben: Wenn reines Lösungsmittel irgendwie aus einer Lösung entfernt wird, so muß dabei gegen

---

[1]) Barger, Transact. of the Chem. Soc. 84, 286 (1904). — Barger and Ewins ebenda 87, 1756 (1905). Ferner Barger in Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden 8, 1 (1915).

[2]) Yamakami, Biochem. Journ. 14, 103 (1920).

deren osmotischen Druck Arbeit geleistet werden; die Arbeit, die aufzuwenden ist, um das Volumen v des Lösungsmittels, in dem gerade 1 Mol des gelösten Stoffes enthalten ist, bei der Temperatur T aus der Lösung zu entfernen, ist nach dem früheren gleich RT, und zwar ganz unabhängig von der Art des Lösungsmittels, da die van't Hoffsche Theorie der Lösungen ganz allgemeine Gültigkeit besitzt und nicht bloß eine Theorie der wässerigen Lösungen ist. In unserem Fall, in dem die Entfernung durch Verdampfung erfolgt, wird die osmotische Arbeit auf Kosten eines Bruchteils derjenigen Wärme geleistet, die notwendig ist, um das Volumen v des flüssigen Lösungsmittels in Dampf überzuführen, ähnlich wie auch mechanische Arbeit, z. B. in der Dampfmaschine, auf Kosten eines Teiles der zur Dampfbildung notwendigen Wärme geleistet wird. Der als mechanische Arbeit ausnutzbare Teil der zugeführten Wärme W ist bekanntich $W\frac{T_a - T}{T_a}$, d. h. er ist umso größer, je größer die Differenz zwischen der Temperatur T_a, auf die der Dampf zur Arbeitsleistung erwärmt wird, und der Temperatur T, auf die er sich bei seiner Ausdehnung wieder abkühlt. (Siehe Kap. 12). Für die osmotische Arbeitsleistung gilt dasselbe. Haben wir nun eine Reihe gleich konzentrierter Lösungen von verschiedenen Lösungsmitteln, bei denen allen 1 Mol in v Litern enthalten ist, und bei denen allen die gleiche osmotische Arbeit RT durch Verdampfung geleistet werden soll, so ist der Bruchteil der Verdampfungswärme W, der dafür notwendig ist, für die verschiedenen Lösungsmittel verschieden groß; bei Lösungsmitteln mit kleiner Verdampfungswärme muß ein großer Bruchteil nutzbar gemacht werden, von Lösungsmitteln mit großer Verdampfungswärme ein kleiner Bruchteil. Der Bruchteil, der als arbeitsfähige Energie zu gewinnen ist, kann nun aber entsprechend der Formel für den Nutzeffekt $W\frac{T_a - T}{T_a}$ offenbar nur dann groß sein, wenn die Temperaturdifferenz $T_a - T$ groß ist, und er ist klein, wenn die Differenz klein ist. Je geringer also die Verdampfungswärme, je größer dementsprechend der erforderliche Bruchteil, der gleich RT sein soll, umso höher die Temperatur T_a, auf die der Dampf zu erwärmen ist, um die osmotische Arbeit leisten zu können; umso größer also die Erhöhung des Siedepunktes, bei dem die Dampfbildung erfolgt.

Daß für konzentriertere Lösungen die Siedetemperatur höher liegen muß als für verdünnte, ergibt sich nun aus denselben Betrachtungen. Im ersten Fall ist 1 Mol von gelöstem Stoff in einem kleinen Volumen v von Lösungsmittel enthalten, demnach die zur Entfernung von v durch Verdampfung aufzuwendende Wärme W klein, der Bruchteil $W\frac{T_a - T}{T_a}$ zur Leistung der osmotischen Arbeit RT deshalb groß und T_a hoch; im zweiten Fall bei den verdünnten Lösungen ist das Volumen groß, also kann $T_a - T$ klein, T_a niedrig sein.

Das Anwendungsgebiet der Siedemethode zur Bestimmung des osmotischen Druckes ist beschränkt; Bedingungen für ihre Verwendung sind Nichtflüchtigkeit des gelösten Stoffes und Unzerstörbarkeit desselben bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels; speziell bei der Bestimmung des osmotischen Druckes von Flüssigkeiten, die aus Organismen stammen, ist die Anwesenheit großer Mengen koagulierbarer Eiweißkörper der Ausführung der Siedepunktsbestimmung oft im Wege. Deshalb hat auch die Siedemethode wenig Verwendung in der Physiologie gefunden.

Osmotischer Druck und Gefriertemperatur. Umso verbreiteter ist diejenige Methode, welche durch die Beziehungen zwischen osmotischem Druck und Gefrierpunkt von Lösungen gegeben ist. So wie eine Konzentrationsarbeit mit Hilfe der Verdampfungswärme geleistet werden kann, so auch auf Kosten der latenten Schmelzwärme, wenn einer Lösung gegen ihren osmotischen Druck das Lösungsmittel in fester Form, also das Lösungsmittel Wasser in Form von Eis entzogen wird. Das Abhängigkeitsverhältnis von osmotischer Arbeit und Schmelzwärme ist vollkommen analog dem von osmotischer Arbeit und Verdampfungswärme; dementsprechend finden wir hier einen Parallelismus zwischen osmotischem Druck und Erniedrigung der Gefriertemperatur und ein reziprokes Verhältnis zwischen dieser und der Schmelzwärme. Die „molekulare Gefrierpunktserniedrigung" für Wasser ist $\Delta = 1{\cdot}85^{\circ}$; das heißt also: einem osmotischen Druck von 22·4 Atmosphären bei 0° entpricht eine Gefriertemperatur von $-1{\cdot}85^{\circ}$.

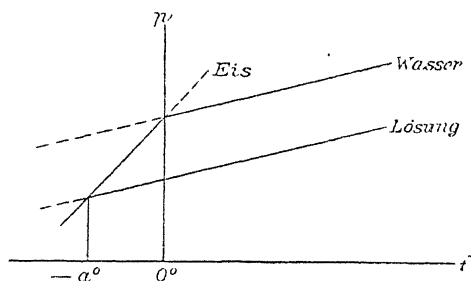



Abb. 4.

Man kann sich die Beziehungen, die zwischen osmotischem Druck und Gefrierpunkt bestehen müssen, noch auf einem anderen Wege als dem über die Schmelzwärme veranschaulichen (Abb. 4). Der Gefrierpunkt des reinen Lösungsmittels Wasser gibt diejenige Temperatur $t = 0^{\circ}$ an, bei der Wasser und Eis koexistieren können. Dieses Gleichgewicht ist nur dann möglich, wenn auch der Dampfdruck p über dem Wasser und über dem Eis der gleiche ist; denn überwöge er etwa über dem Eis, so würde Eis verdampfen und über dem Wasser sich kondensieren, es würde sich Wasser auf Kosten des Eises bilden, das Gleichgewicht wäre gestört. Eine wässerige Lösung kann aber darum nicht mit Eis bei der Gefriertemperatur des reinen Lösungsmittels koexistieren, weil ihr Dampfdruck entsprechend ihrem osmotischen Druck geringer ist als der des Eises; die Koexistenz ist erst bei einer niedrigeren Temperatur $- a^{\circ}$ möglich, bei der Eis und Lösung die gleiche Dampftension haben; diese Temperatur ist für eine Lösung, die ein Mol im Liter enthält, $-1{\cdot}85^{\circ}$.

Die Bestimmung des Gefrierpunktes, die „Kryoskopie", geschieht nach Beckmann folgendermaßen (Abb. 5):

In ein starkes Reagensglas werden etwa 20 ccm der Lösung, deren

Druck bestimmt werden soll, gefüllt und dann durch einen durchbohrten Kork ein Platinrührer und ein Thermometer eingetaucht, dessen Skala Hundertstelgrade angibt und Tausendstelgrade schätzen läßt. Das Reagensglas wird in ein zweites weiteres eingesetzt und so ein Luftmantel gebildet, der die Lösung von einer aus Eis, Wasser und Kochsalz hergestellten Kältemischung trennt, die sich in einem großen Becher befindet, durch dessen Deckel das weite Reagensglas hindurchgesteckt wird. Die Bestimmung des Gefrierpunktes geschieht in der Weise, daß man mit dem Platinrührer so lange die Lösung rührt, bis Gefrieren eintritt. Man beobachtet, wie das Quecksilber im Thermometer bis zu einem gewissen Punkte, entsprechend einer Unterkühlung der Lösung sinkt, dann plötzlich emporschnellt und sich nun an einem Punkt der Thermometerskala einstellt, der dem Gefrierpunkt der Lösung entspricht. Die Temperatur der Kältemischung darf nur wenig unter dem Gefrierpunkt der Lösung, der durch einen Vorversuch annähernd festzustellen ist, gelegen sein. Denn sonst, wenn die Kältemischung eine sehr viel niedrigere Temperatur hat, kommt es leicht zu beträchtlichen Unterkühlungen, und bei dem endlichen Gefrieren der Lösung scheiden sich große Mengen reinen Lösungsmittels in Form von Eis aus, dadurch wird die Lösung konzentrierter, ihr osmotischer Druck ändert sich unter Umständen nicht unerheblich, und das Quecksilber des Thermometers stellt sich auf einen Gefrierpunkt ein, der dem höheren osmotischen Druck der konzentrierten Lösung entspricht, anstatt dem der ursprünglichen ungefrorenen Lösung[1]).

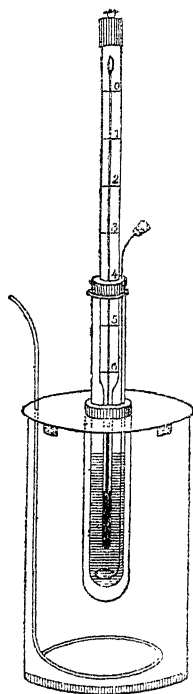



Abb. 5.
Gefrierapparat nach Beckmann.

Die im Prinzip so einfache, doch in praxi recht subtile kryoskopische Methode läßt nur bei höchst sorgfältigem Arbeiten Bestimmungen bis zu 0·001° Genauigkeit zu. Da nun eine Gefrierpunktserniedrigung von 1·85° einem osmotischen Druck von 22·4 Atm. entspricht, so bedeutet 0·001° Δ 0·012 Atm. oder 9·2 mm Quecksilberdruck. Dies ist

[1]) Genauere Angaben über die Technik der wichtigen Gefrierpunktsbestimmungen siehe in den im Vorwort angegebenen Handbüchern. Ein in vieler Hinsicht ausgezeichneter, besonders für Serienbestimmungen geeigneter Apparat ist das modifizierte Kryoskop von Dekhuyzen, Biochem. Zeitschr. **11,** 346 (1908). Siehe ferner Kap. 7 (Unterkühlung).

zu berücksichtigen, wenn man beabsichtigt, mit Hilfe der Gefriermethode kleine osmotische Druckunterschiede zu ermitteln. Ferner ist zu bedenken, daß die Methode nur den bei der Gefriertemperatur vorhandenen osmotischen Druck zu messen erlaubt; dann ist es aber bei physiologischen Flüssigkeiten nicht angängig, ohne weiteres unter Benutzung der Gay-Lussacschen Zahl (siehe S. 15) den erhaltenen Wert für die Körpertemperatur umzurechnen, da, wie wir sehen werden, die Dissoziationsgleichgewichte der Elektrolyte, welche in den organischen Flüssigkeiten enthalten sind, bei verschiedenen Temperaturen verschiedene sind.

Für die in manchen Fällen, besonders auch bei physiologischen Untersuchungen notwendige Kryoskopie kleiner Flüssigkeitsmengen sind besondere Verfahren ausgearbeitet worden. Durch geeignete Volumreduktion des Quecksilbergefäßes am Thermometer mit entsprechender Verkleinerung des ganzen Apparates ermöglichten Burian und Drucker[1]) Bestimmungen von 1—1·5 ccm mit einer Genauigkeit von 0·005°. Um bei noch erheblich kleineren Flüssigkeitsquanten den Gefrierpunkt messen zu können, haben Drucker und Schreiner[2]) eine Methode ausprobiert, die mit der Schmelzpunktbestimmung Ähnlichkeit hat. Einige Kubikmillimeter der zu untersuchenden Flüssigkeit werden in eine Kapillare gefüllt, die Kapillare neben dem Quecksilbergefäß am Thermometer befestigt, der Inhalt durch Einsenken in eine Kältemischung zum Gefrieren gebracht und nun ganz langsam im Kühlbad aufgetaut; man beobachtet das Verschwinden der letzten Eiskriställchen, bzw. man beobachtet das Thermometer, das während des Schmelzens minutenlang stillsteht. Einzelheiten müssen im Original nachgesehen werden. Es gelingt, mit 0·005 ccm die Gefrierpunktsbestimmung mit einer Genauigkeit von 0·01° auszuführen.

Osmotischer Partialdruck. Bei allen organischen Flüssigkeiten, deren osmotischer Druck nach einer der genannten Methoden bestimmt werden soll, haben wir es nun nicht mit den reinen Lösungen eines Stoffes zu tun, wie sie bei physikochemischen Messungen in der Hauptsache in Betracht kommen, sondern mit der Lösung komplizierter Gemische. Darum ist zunächst noch die Frage zu erörtern, ob in solch einem Gemisch jeder Stoff ebenso gut einen osmotischen Druck, entsprechend seiner molekularen Konzentration, entwickelt, wie wenn er für sich allein in Lösung ist, oder ob die verschiedenen Stoffe einen Einfluß aufeinander geltend machen. Das Experiment lehrt, daß auch in dieser Hinsicht die Analogie zwischen den gelösten Stoffen und den Gasen fortbesteht.

Die atmosphärische Luft ist im wesentlichen ein Gemisch aus 1 Volumen Sauerstoff und 4 Volumina Stickstoff; preßt man ein Quantum in einen Behälter hinein, so ist der Druck, den die Luft auf die

---

[1]) Burian und Drucker, Zentralbl. f. Physiol. **23**, Nr. 22 (1910); siehe auch Guye und Bogdan, Journ. Chem. Soc. **85**, 286 (1904).

[2]) Drucker und Schreiner, Biolog. Zentralbl. **33**, 99 (1913).

Flächeneinheit der Behälterwände ausübt, zu etwa einem Fünftel vom Sauerstoff bewirkt und zu vier Fünfteln vom Stickstoff. Der Gesamtdruck ist also durch die Summe der Partialdrucke gegeben. Ganz das Gleiche gilt für Mischungen löslicher Stoffe, die man in einem Lösungsmittel auflöst; wofern bei der Auflösung nicht chemische Reaktionen zwischen den vermischten Stoffen vor sich gehen, ist der osmotische Druck, den eine Lösung zweier Stoffe ausübt, so groß wie die Summe der osmotischen Partialdrucke, die jeder Stoff für sich ausüben würde, wenn er allein über das gleiche Volumen Lösungsmittel verteilt wäre, das beide Stoffe zusammen in der Lösung einnehmen. Man kann also, wenn man in einer Mischung die Mengenverhältnisse von Stoffen kennt, die sich chemisch indifferent zueinander verhalten, den totalen osmotischen Druck einer Lösung des Gemisches im Voraus angeben. Umgekehrt belehrt die Bestimmung des osmotischen Druckes nicht über die einzelnen Druckkomponenten oder wenigstens nur in Ausnahmefällen.

Man kann sich allerdings Anordnungen denken, die auch mehr oder minder realisierbar sein mögen, welche die direkte Bestimmung der Partialdrucke möglich machen müssen. Bei der Anwendung der Pfefferschen Methode wird der osmotische durch den hydrostatischen Druck gemessen, der gerade noch nicht ausreicht, reines Lösungsmittel aus der Lösung auszupressen, der aber nur um ein Minimum gesteigert zu werden braucht, um diese Flüssigkeitsverschiebung möglich zu machen. Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Methode ist die Semipermeabilität der Niederschlagsmembran. Denken wir uns jedoch eine Membran, welche zwar für einen Bestandteil einer Lösung impermeabel, für einen zweiten aber leicht permeabel, so permeabel wie für das reine Lösungsmittel ist, so wird die Arbeit, die die Lösung zu konzentrieren vermag, nur in der Überwindung desjenigen osmotischen Druckes zu bestehen brauchen, der von dem einen Stoff hervorgebracht wird, für welchen die Membran impermeabel ist. Hätten wir also eine Serie von Membranen zur Verfügung, deren jede nur für einen Bestandteil einer tierischen oder pflanzlichen Körperflüssigkeit impermeabel, für alle übrigen aber permeabel ist, so wäre die Aufgabe, sämtliche osmotischen Partialdrucke zu bestimmen, lösbar. In diesen Fällen kann man das reine Lösungsmittel samt denjenigen Substanzen, für welche die Membran permeabel ist, als ein neues Lösungsmittel für die eine nicht permeierende Substanz auffassen.

Man könnte das Ziel, die osmotischen Partialdrucke zu bestimmen, auch noch auf anderem Wege für erreichbar halten, nähmlich durch die Anwendung einer der indirekten Methoden zur Messung des osmotischen Druckes. Deren Prinzip beruht, wie wir sahen, auf der Entfernung des reinen Lösungsmittels durch Verdampfen oder durch Ausfrieren. Es gibt nun auch Lösungsmittel, die nicht rein, sondern zusammen mit einem der gelösten Stoffe ausfrieren oder verdampfen. Wenn man z. B. β-Naphtol in Naphtalin auflöst und gefrieren läßt, so findet man nicht eine Gefrierpunktserniedrigung, die dem Molengehalt der Lösung an β-Naphtol entspricht, sondern eine weit geringere, und zwar deswegen, weil nicht reines Lösungsmittel

ausfriert, sondern Naphtalin mit einem Teil des β-Naphtols zusammen. Würden Naphtalin und β-Naphtol oder sonst ein Stoffpaar unter ganz und gar den gleichen Bedingungen und Erscheinungen gefrieren bzw. schmelzen, so würde der Gefrierpunkt der Lösung gleich dem des reinen Lösungsmittels sein, es würde bei dem Gefrierprozeß keine osmotische Konzentrationsarbeit zu leisten sein. Und befände sich in einer so beschaffenen Lösung noch ein zweiter gelöster Stoff, der aber nicht mit ausfriert, so käme beim Gefrieren eine Gefrierpunktserniedrigung zur Beobachtung, die nur dem Partialdrucke dieses zweiten Körpers, nicht dem gesamten osmotischen Druck der Lösung entspräche, wie vorher bei der Methode der direkten Bestimmung der Partialdrucke mit Hilfe der beschränkt semipermeablen Membranen auch nur der osmotische Partialdruck desjenigen Körpers zur Wirkung kam, für den die Membran impermeabel war. Analog wären die Verhältnisse, wenn Lösungsmittel und ein gelöster Stoff gleichmäßig verdampfen.

Praktisch sind diese prinzipiell möglichen Methoden der Bestimmung der osmotischen Partialdrucke aber nicht durchführbar, weil die geeigneten Lösungsmittel unbekannt sind. Für viele Fälle, wo die quantitative chemische Analyse das Nötige zu leisten vermag, sind sie auch überflüssig, in anderen Fällen stehen uns andere physikalisch-chemische Methoden zur Verfügung, die wir später (siehe Kap. 3, auch S. 49) noch kennen lernen werden.

Osmotischer Druck konzentrierter Lösungen. Eins bleibt noch hinzuzufügen! Wir sahen, daß nach van't Hoffs Theorie die osmotischen Erscheinungen bei den Lösungen in den Gasgesetzen von Boyle-Mariotte und Gay-Lussac ihren quantitativen Ausdruck finden. Dies gilt jedoch nur für verdünnte Lösungen, konzentrierte Lösungen verhalten sich abweichend von den Gasgesetzen, der osmotische Druck konzentrierter Lösungen ist größer, als er nach der Theorie zu berechnen ist. Folgendes Beispiel nach Berkeley und Hartley[1]) lehrt dies:

g Rohrzucker im Liter	Osmotischer Druck in Atm.	
	beobachtet	berechnet
120·7	9·5	8·4
240·0	21·3	16·7
360·0	32·0	25·1
420·0	43·0	29·2

Gerade in diesem abweichenden Verhalten dokumentiert sich aber wieder eine Ähnlichkeit zwischen dem Verhalten von Gasen und gelösten Stoffen. Denn die Gasgesetze versagen ja auch für Gase, wenn diese unter hohem Druck stehen. Die Gründe sind freilich zum Teil verschiedene. Bei den gelösten Stoffen rührt die Abweichung hauptsächlich davon her, daß es für konzentrierte Lösungen durchaus nicht mehr gilt, was für verdünnte Lösungen in großer Annäherung zutrifft,

[1]) Berkeley und Hartley, Proceed. Roy. Soc. **73**, 436 (1904).

daß nämlich in 1 l Lösung der gelöste Stoff auf 1 l Lösungsmittel verteilt ist; vielmehr gibt der gelöste Stoff bei starken Lösungen schon mit erheblich weniger als mit 1 l Lösungsmittel das Volumen 1 l. Die Verteilung auf 1 l Lösungsmittet wird aber nach der Theorie der Lösungen bei der Berechnung des osmotischen Drucks vorausgesetzt (siehe S. 16). Hierzu kommt häufig als weiterer Grund für die Abweichungen Hydratbildung, also eine Anlagerung von Wasser an die Moleküle des gelösten Stoffes, wodurch wiederum ein Teil des Wassers seiner Funktion als Lösungsmittel entzogen wird (siehe Kap. 5) [1].

Unter konzentrierten Lösungen sind übrigens hier nicht bloß Lösungen mit hoher mokekularer, sondern auch mit hoher Gewichtsprozentiger Konzentration zu verstehen [2], es ist nicht gesagt, daß durchaus Lösungen von gleicher molekularer Konzentration den gleichen osmotischen Druck ausüben. Daß das so sein muß, ist u. a. aus der S. 21 angegebenen Gleichung für den Zusammenhang zwischen osmotischem Druck und Dampfdruckerniedrigung zu ersehen. Setzen wir darin für das spezifische Gewicht des Dampfes $\frac{Mp_1}{1000\,RT} = s$, so geht die Formel über in:

$$P = (p - p_1)\,\frac{S}{s};$$

es zeigt sich also, daß bei gleicher Dampfdruckerniedrigung der osmotische Druck je nach dem verschiedenen spezifischen Gewicht verschieden sein muß, bzw. daß äquimolekulare Lösungen je nach ihrem spezifischen Gewicht verschiedene Dampfdrucke (Siedepunkte und Gefrierpunkte) aufweisen. So ist es z. T. zu verstehen, daß besonders die Anwesenheit von hochmolekularen Kolloiden in einer Lösung Abweichungen von den osmotischen Gesetzen stark hervortreten läßt, daß, wenn z. B. eine 30%ige Lösung von Gummi mit einer 0·6%igen Kochsalzlösung isosmotisch ist, eine 60%ige Gummilösung erst mit 7% Kochsalz isosmotisch ist (Overton). Andererseits gelten bei stark verdünnten Lösungen die Gasgesetze in jedem Fall, weil deren spezifisches Gewicht angenähert mit demjenigen des reinen Lösungsmittels indentisch ist.

Osmotische Partialdrucke im Blut. Wir wollen nun dazu übergehen, gleich an einigen Beispielen zu erfahren, welche Bedeutung der Messung des osmotischen Druckes von Lösungen für physiologische Fragen zukommt. Wir wählen dafür die Untersuchung der Körpersäfte,

[1] Siehe hierzu O. Stern, Zeitschr. f. physik. Chem. **81**, 441 (1912).

[2] Siehe dazu Overton, Nagels Handbuch der Physiologie II, 775 u. 839 (1907).

welche die Zellen umspülen, und ermitteln ihre Gefrierpunktserniedrigung als bequemstes Maß ihres osmotischen Drucks. Wenn wir soeben Verbindungen mit hohem Molekulargewicht osmotisch besonders wirksam fanden, so kommt dies praktisch doch nur in Frage, wenn die betreffenden Verbindungen in großen Mengen vorhanden sind, wie z. B. im Innern von Zellen (siehe dazu Kap. 7). Für weniger konzentrierte Lösungen, wie die Körperflüssigkeiten, gilt gerade das Umgekehrte, die hochmolekularen Verbindungen sind für ihren osmotischen Druck von nur geringer Bedeutung. Betrachten wir das z. B. am Blut des Menschen oder besser am Blutplasma allein ohne die Blutkörperchen, welche als Suspensionen für die Entwicklung von osmotischem Druck doch keine Rolle spielen (Hamburger[1]), Hedin[2])). Der Gefrierpunkt des menschlichen Blutplasmas liegt etwa bei $-0{\cdot}56^0$; danach ist das Plasma bei der Gefriertemperatur eine Lösung vom Molengehalt $\frac{0{\cdot}56}{1{\cdot}85} = 0{\cdot}303$. Bei 0° entspricht nun der Molengehalt 1 einem osmotischen Druck von 22·4 Atmosphären (S. 17); dann betrüge der osmotische Druck des Blutes bei der Körpertemperatur von 37·5° $22{\cdot}4 \cdot \left(1 + \frac{1}{273} 37{\cdot}5\right) \cdot 0{\cdot}303 = 7{\cdot}72$ Atmosphären, vorausgesetzt, daß der Molengehalt des Blutes sich in dem Temperaturintervall 0—37·5° nicht ändert, was, wie bereits gesagt, wegen des Anteils von Elektrolyten am Zustandekommen des osmotischen Druckes und deren Dissoziationsverhältnissen (siehe Kap. 12, auch Kap. 3) nicht streng der Fall ist. Beachten wir nun die Art gelöster Sustanzen, welche im Blutplasma enthalten sind, so sind es vorzugsweise Eiweißkörper und Salze. Das Plasma enthält etwa 9·8 % gelöste Stoffe, davon sind etwa 9 % Eiweißkörper und etwa 0·8 % anorganische Bestandteile. Alle anderen sonst noch im Blut enthaltenen Stoffe spielen im Prozentgehalt an Trockensubstanz eine ganz unbedeutende Rolle. Entfernt man nun die Eiweißkörper durch Koagulation, so wird dadurch der osmotische Druck der Lösung fast gar nicht geändert[3]), obgleich der der Masse nach weitaus größte Teil der gelösten Substanzen aus der Lösung herausgenommen ist. Der Masse nach, aber nicht der Molenzahl nach; und von dieser ist der osmotische Druck in erster Linie abhängig. Die Eiweißkörper haben ja auf alle Fälle ein außerordentlich großes Moleku-

---

[1]) Hamburger, Zentralbl. f. Physiologie 11, 217 (1897).

[2]) Hedin, Skandin. Arch. f. Physiol. 5, 328 und 377 (1895).

[3]) Siehe Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **20**, 180 (1896); Dreser, Arch. f. experim. Path. und Pharm. **29**, 314 (1896); Reid, Journ. of. Physiol. **31**, 447 (1904).

largewicht, große Gewichtsmengen sind also in einer relativ sehr kleinen Zahl von Molen vereinigt; demnach kann sich der osmotische Druck auch nur wenig ändern, wenn diese geringe Zahl durch die Koagulation eliminiert wird[1]). Umgekehrt genügt von einem Stoff mit niedrigem Molokulargewicht schon die Entfernung einer relativ kleinen Menge, weil in ihr schon ein relativ großer Molenbruchteil enthalten ist, um den osmotischen Druck einer Flüssigkeit stark zu vermindern. Daher spielen meistenteils die anorganischen Salze, die überall vorhanden sind, eine besondere Rolle für die osmotischen Leistungen der Organismen.

Die folgende Tabelle enthält eine Reihe von rechnerich ermittelten Werten für den osmotischen Druck (bei 0°) und die Gefrierpunktserniedrigung 10%iger Lösungen von verschiedenen Stoffen, nach ansteigendem Molekulargewicht geordnet. Aus ihr kann man ablesen, wie osmotische Wirksamkeit und hohes Molekulargewicht bei gleichprozentrigen Lösungen einander entgegengesetzte Größen sind.

Substanz	Mol.-Gew.	Molengehalt der 10%igen Lösung	Osmotischer Druck in Atm.	Gefrierpunkts-erniedigung
Methylalkohol	32	3·125	70·00	5·781
Harnstoff	60	1·667	37·34	3·084
Traubenzucker	180	0·555	12·43	1·027
Rohrzucker	342	0·292	6·54	0·540

Der Gefrierpunkt des Säugetierbluts. Wir fanden soeben, daß der Gefrierpunkt des Menschenbluts bei etwa — 0·56° gelegen ist; die nächste Frage ist, welchen Wert man bei anderen Tieren findet. Es zeigt sich, daß er bei gesunden Säugetieren stets um — 0·58° herum schwankt. Der osmotische Druck des Blutes der Säugetiere ist also ungefähr konstant und beträgt bei der normalen Körpertemperatur etwas mehr als 8 Atmosphären.

Es erscheint zunächst verwunderlich, daß man für ein Tier überhaupt einen einigermaßen konstanten Wert angeben kann. Man sollte viel eher meinen, daß ein fixierter osmotischer Druck gar nicht möglich wäre, da ja z. B. schon mit der Nahrung ganz verschiedene Molenmengen in den Organismus eingeführt und vom Verdauungstrakt in die Blutbahn aufgenommen werden. Wenn dennoch der Molengehalt des Blutes für jedes Individuum im wesentlichen konstant bleibt, so kann das nur daran liegen, daß Einrichtungen gegeben sind, um einen Molenüberschuß, der den osmotischen Druck weit über 8 Atmosphären hinauftreiben würde, oder einen Lösungsmittelüberschuß, der ihn weit unter 8 Atmosphären herunterdrückte, rasch zu eliminieren. Im

[1]) Genaueres über den osmotischen Druck der Eiweißkörper siehe Kap. 5.

wesentlichen kommen dafür die Nieren in Betracht, die je nach Art der Nahrung, je nachdem diese viel Lösungsmittel oder viel lösbare Stoffe enthält, einen Harn von hohem oder niederem osmotischen Druck produzieren. Schwankungen des osmotischen Druckes vom Harn zwischen 12 und 26 Atmosphären innerhalb 24 Stunden sind gar nichts Auffälliges. Diese Regulation erfolgt so prompt, daß es z. B. kaum gelingt, durch reichlichen Genuß von salzarmen Mineralwässern eine Änderung des Blut-Δ herbeizuführen (Strauß[1]). Das liegt freilich auch mit daran, daß die resorbierten Bestandteile durch die Zirkulation alsbald über das gesamte Blutvolumen verteilt werden. Untersucht man das Blut in der Vena portae oder in der Vena hepatica, also da, wo der Strom der resorbierten Nahrungsstoffe sich ins Blut ergießt, dann findet man Δ-Werte, die den gewöhnlichen Wert um 0·03—0·05° übersteigen (Fano und Bottazzi[2]).

Der Einfluß des Stoffwechsels. Außer der Nahrungsaufnahme muß noch ein zweiter Vorgang von vornherein als Störung der Konstanz im osmotischen Druck des Blutes mit in Betracht gezogen werden, nämlich der Stoffwechsel mit seiner wechselnden Intensität; die chemischen Vorgänge in den Organen müssen sich wohl irgendwie in den osmotischen Eigenschaften des Blutes widerspiegeln. Eins ist tatsächlich leicht zu konstatieren, nämlich der Einfluß eines größeren oder geringeren CO_2-Gehaltes im Blut (v. Korányi[3]). Leitet man durch Kaninchenblut eine Zeit lang einen Strom von CO_2, so sinkt sein Gefrierpunkt von 0·60° auf 0·72°, um nach Austreiben der Kohlensäure durch Sauerstoff wieder auf 0·61° zu steigen (Kovács[4]). Der Einfluß großer CO_2-Mengen auf den osmotischen Druck ist also ganz beträchtlich. Die Steigerung rührt nicht bloß von einer reichlichen Auflösung von Kohlensäure in der Blutflüssigkeit her, sondern beruht auf einer komplizierten Reaktion, welche sich zwischen der Flüssigkeit und den Körperchen abspielt, und welche später (Kap. 7) eingehend besprochen werden wird. Unter physiologischen Verhältnissen ist der Einfluß des CO_2 viel geringer; nach v. Korányi[5]) übersteigt der Δ-Wert des venösen Blutes den des arteriellen nur um etwa 0·01—0·02°. Nur

---

[1]) Strauß, Zeitschr. f. diät. u. physik. Ther. 8, 7 (1903); ferner d'Errico, Arch. di Fisiol. 8, 177 (1910). Über deutlichere Schwankungen s. Koeppe, Physik. Chemie in der Medizin 1900, S. 81 ff.

[2]) Fano u. Bottazzi, Arch. ital. de biol. **26**, 45 (1896).

[3]) v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Medizin **33**, 1 (1897).

[4]) Kovács, Berl. klin. Wochenschr. **39**, 263 (1902).

[5]) l. c. Siehe ferner Nolf, Arch. de biol. **20**, 1 (1904).

wenn die CO_2-Eliminierung bei der Erstickung stark gestört ist, kommt es zu Steigerungen auf 0·64° und mehr (Fano und Bottazzi[1]).

Nach und trotz alledem hat im großen ganzen der osmotische Druck des Blutes bei den Säugern einen bestimmten Wert, ihre Gewebe werden ununterbrochen von einer Flüssigkeit umspült, die nicht bloß andauernd die gleichen oder fast die gleichen chemischen Eigenschaften besitzt, sondern auch die gleichen physikalischen Eigenschaften, wie Temperatur und osmotischen Druck, in Anpassung an bestimmte Bedürfnisse der Zellen. Wir werden später sehen, wie für die Zellen die Form, das Volumen, der Wassergehalt, die Konzentration an gelösten Stoffen von dem osmotischen Druck abhängig sind, und wie die Zellen leiden, wenn der normale Druckwert des gewohnten flüssigen Milieus geändert wird. Deshalb ist die Kenntnis dieses Wertes dann von praktischer Bedeutung, wenn gelegentlich ein zeitweiliger Ersatz für dieses Milieu in einem Organismus geschaffen werden muß. Wenn ein Mensch einen schweren Blutverlust erlitten hat, so injiziert man in ein Gefäß oder unter die Haut Flüssigkeit, um zu verhindern, daß das Herz mehr oder minder leer schlägt und der Blutdruck zu stark sinkt. Eine vollkommen indifferente Ersatzflüssigkeit wäre nur das Plasma desselben Menschen oder allenfalls überhaupt menschliches Plasma; jedes andere Plasma ist durch die darin enthaltenen artfremden Eiweißkörper giftig. Dagegen ist das Plasma eines Säugetieres, aus dem die Eiweißkörper entfernt sind, für jedes andere Säugetier eine relativ neutrale Flüssigkeit; das ist eine Flüssigkeit, die in der Hauptsache anorganische Salze gelöst enthält, und unter diesen vorwiegend Kochsalz. In vielen Fällen bleibt daher die Indifferenz für einige Zeit gewahrt, wenn man die Blutflüssigkeit durch eine reine Kochsalzlösung ersetzt, welche denselben osmotischen Druck hat, wie das Plasma. Dem osmotischen Druck des Säugerblutes entspricht ungefähr eine einprozentige Kochsalzlösung, in ihr bleiben viele Säugetierzellen, etwa rote Blutkörperchen, relativ lange konserviert; sie ist für Säugetierzellen die „physiologische Kochsalzlösung". Öfter gilt noch als „physiologisch" der Gehalt von 0·6—0·75%, dem aber nur ein osmotischer Druck von 4 bis 5 Atmosphären entspricht. Das kommt daher, daß der Begriff der physiologischen Kochsalzlösung ursprünglich in den physiologischen Instituten entstanden ist, in denen vor allem an Fröschen experimentiert wird. Für diese ist der Gehalt von 0·6—0·65% tatsächlich „physiologisch", weil die Säfte der Frösche

[1] Fano und Bottazzi, Arch. ital. de biol. **26**, 45 (1896).

einen osmotischen Druck haben, der einer 0·6—0·65 %igen Kochsalzlösung entspricht [1]; diese Lösung vermag darum die Froschorgane relativ lange zu konservieren, während ihre Konzentration für die Erhaltung von Säugetierzellen noch nicht ausreicht. Daß aber, abgesehen von ihren osmotischen Eigenschaften, diese Lösungen keineswegs den Namen „physiologisch" verdienen, wird später (Kap. 9) gezeigt werden.

Der Gefrierpunkt der Körperflüssigkeiten bei den Meerestieren. Der osmotische Druck von etwa 8 Atmosphären ist also ein Wert, der nicht die Gewebsflüssigkeiten aller Organismen durchgehends charakterisiert. Vielmehr werden wir gleich sehen, daß ungemein ausgiebige und charakteristische Variationen vorkommen. Beginnen wir mit dem osmotischen Druck bei den wirbellosen Meerestieren! Für verschiedene ihrer Körperflüssigkeiten fand Bottazzi [2] folgende Gefrierpunktserniedrigungen:

Cölenteraten:	Alcyonium palmatum, Flüssigkeit aus einem abgeschnittenen Zweig	Δ = 2·196°
Echinodermen:	Asteropecten aurantiacus, Flüssigkeit aus dem Wassergefäßsystem	= 2·312°
	Holothuria tubulosa, Flüssigkeit aus der Leibeshöhle	= 2·315°
Würmer:	Sipunculus nudus, Flüssigkeit aus der Leibeshöhle	= 2·31°
Crustaceen:	Maja squinado, Blut	= 2·36°
	Homarus vulgaris, Blut	= 2·29°
Cephalopoden:	Octopus macropus, Blut	= 2·24°

Wir begegnen also wiederum einem konstanten kryoskopischen Wert bei den Körpersäften einer bestimmten Tiergruppe, ganz wie bei den Säugetieren, einem Werte, der aber einem viel höheren osmotischen Druck entspricht; denn 2·3° Gefrierpunktserniedrigung bedeuten etwa 28 Atmosphären. Genau denselben osmotischen Druck übt das Meerwasser aus, in welchem die untersuchten Tiere leben; es gefriert ebenfalls bei —2·3°.

Gehen wir zu den im Meer lebenden Wirbeltieren über, so finden wir nach Bottazzi u. a. [3] die folgenden Gefrierpunktserniedrigungen:

Selachier:	Torpedo marmorata, Blut aus der art. branchialis	Δ = 2·26°
	Mustelus vulgaris, Blut aus der art. branchialis	= 2·36°
	Trygon violacea, Blut aus dem truncus aortae	= 2·44°
Ganoiden:	Acipenser sturio	= 0·76°

[1] Overton, Pflügers Arch. **92**, 235 (1902).

[2] Bottazzi, Archives ital. de biologie **28**, 61 (1897), Arch. di Fisiol. **3**, 416 (1905), Ergebnisse der Physiologie **7**, 161 (1908), Handbuch: Der Harn, herausg. v. C. Neuberg. S. 1396ff. (1911).

[3] Portier, Journ. de Physiol. et de Path. **12**, 202 (1910). Atkins, Biochem. Journ. **5**, 215 (1910); Rodier, Travaux du Labor. d'Arcachon 1899, 103.

Teleostier:	Charax puntazzo, Serum aus dem Blut der art. branchialis	$= 1{\cdot}04^0$
	Cerna gigas, Serum aus dem Blut der art. branchialis	$= 1{\cdot}035^0$
	Crenilabrus pavo	$\Delta = 0{\cdot}74^0$ bis $0{\cdot}76^0$
	Box salpa	$= 0{\cdot}82^0$ „ $0{\cdot}88^0$
Reptilien:	Thalassochelys caretta, Serum aus dem Herzblut	$= 0{\cdot}61^0$
	Chelonia caouana	$= 0{\cdot}602^0$
Säugetiere:	Cetaceen und Pinnipedien, Blut	$= 0{\cdot}65^0$ bis $0{\cdot}7^0$

Die Gewebe der Selachier werden also wie die der Wirbellosen von einer Flüssigkeit bespült, welche denselben osmotischen Druck hat, wie das Meerwasser, in dem sie leben. Das Blut der Ganoiden und Teleostier ist aber nur noch ein Halb oder ein Drittel so konzentriert, und bei den Reptilien und Meeressäugetieren gelangen wir fast zu demselben Druckwert, den wir bei den auf dem Lande lebenden Säugetieren gefunden haben[1]. Von den niederen Meerestieren aufwärts bis zu den Reptilien und Meeressäugetieren entsteht also allmählich eine osmotische Druckdifferenz zwischen äußerer und innerer Flüssigkeit, zwischen dem Milieu intérieur, wie Claude Bernard[2] das Medium benannt hat, in dem die Gewebselemente leben, und dem Milieu extérieur, in dem der ganze Organismus sich aufhält.

Osmoregulation. Die vollständige Übereinstimmung in den Gesamtkonzentrationen dieser beiden Medien bei den Wirbellosen und den Selachiern läßt leicht den Gedanken aufkommen, daß hier, bei diesen niederen Tierformen, noch gar nicht das zur Ausbildung gelangt ist, was die Entwicklungshöhe der Wirbeltiere bestimmt, nämlich die mehr oder minder ausgesprochene Unabhängigkeit von den wechselnden Einflüssen der Umgebung, die Fähigkeit, die Wirkungen der Veränderungen in der Außenwelt zu kompensieren und sich im Gleichgewicht zu halten. Die Bedeutung einer solchen Anpassungsfähigkeit erkennen wir bei der Beobachtung des Stoffwechsels in seiner Abhängigkeit von der Temperatur; die niederen Tiere sind hilflos den Schwankungen derselben preisgegeben, ihr Leben erlischt fast ganz in der Kälte, sie verzehren und erschöpfen sich durch die Intensität ihres Stoffwechsels in der Hitze, während der differenzierte Organismus mit Hilfe seiner temperaturregulierenden Einrichtungen allen Situationen, welche Wärmeeinflüsse

[1] Daß die Gefrierpunktserniedrigung bei den im Meer lebenden Reptilien und Säugern etwas größer ist, als bei den auf dem Lande lebenden Säugern, hängt nach Portier wohl mit der reichlichen Zufuhr von Salz mit der Nahrung zusammen. Nach Portier beträgt auch für das Blut von am Meer lebenden Vögeln $\Delta\,0{\cdot}65$—$0{\cdot}7^0$, während für Hühner Hamburger (Osmotischer Druck und Ionenlehre I, 458) im Mittel $0{\cdot}605^0$, d'Errico (Hofmeisters Beiträge **9,** 453 (1907) $0{\cdot}616^0$ angibt.

[2] Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie, 2. Aufl. **1,** 112 ff.

schaffen, gerecht zu werden vermag. Die Vorteile, welche der Besitz entsprechender osmoregulatorischer Einrichtungen für den Haushalt der Organismen bieten könnte, wollen wir vorerst einmal unerörtert lassen; Tatsache ist jedenfalls, daß die niederen Meerestiere wirklich, so wie man nach der Identität der Gefrierpunkte von Außen- und Innenmedien vermuten konnte, in osmotischer Hinsicht ein Spielball ihrer Umgebungsbedingungen sind. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man etwa künstlich durch Eindampfen oder durch Verdünnen den osmotischen Druck des Meerwassers verändert und Wirbellose oder Selachier in die neuen Medien bringt; die Konzentration ihrer Säfte stellt sich alsbald auf deren Werte ein[1]), wie die folgende Tabelle für Maja verrucosa zeigt:

Meerwasser		Körperflüssigkeit
normal	$\Delta = 2{\cdot}3^0$	
konzentriert	$= 2{\cdot}98^0$	$\Delta = 2{\cdot}9^0$
"	$= 2{\cdot}96^0$	$= 2{\cdot}94^0$
verdünnt	$= 1{\cdot}38^0$	$= 1{\cdot}4^0$

Daß diese Schwankungen in der Zusammensetzung des Innenmediums aber nicht bloß als Kunstprodukte vorkommen, das beweist die Tatsache, daß, wenn eine natürliche Variation im Druck des Meerwassers vorkommt, auch dieser die niederen Tiere sich anpassen müssen. So untersuchte Bottazzi die Tiere im Meer in der Nähe von Neapel, Rodier[2]) in Arcachon; dort gefrieren Wasser und Säfte der Organismen gleichmäßig bei ca. $-2{\cdot}3^0$, hier gleichmäßig bei ca. $-1{\cdot}89^0$[3]). Entsprechend fand Dakin[4]) auf einer Reise von Kiel durch die Ostsee in die Nordsee bis Helgoland, daß bei Raja radiata der Gefrierpunkt des Blutes bei $-1{\cdot}51^0$ lag, wenn der des Meerwassers $-1{\cdot}66^0$ betrug, während er bei einem Gefrierpunkt des Meerwassers von $-1{\cdot}95^0$ bis $1{\cdot}98^0$ bei dem Blut von Raja valonia und clavata die Werte $-2{\cdot}0^0$ und $-1{\cdot}99^0$ feststellte.

Man mag nun allerdings sagen, daß osmoregulatorische Einrich-

---

[1]) Fredericq, Archives de biologie **20,** 709 (1904); Henri und Lalou, Compt. rend. de l'Acad. des sc. **137,** 721 (1903).

[2]) Rodier, Travaux des laboratoires d'Arcachon 1899, 103.

[3]) Siehe auch: Fredericq, Bull. de l'Acad. Royale de Belgique **4,** 209 (1882); Quinton, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **51,** 197 (1899) und Compt. rend. de l'Acad. des sc. **131,** 952 (1900).

[4]) Dakin. Biochem. Journ. **3,** 258 (1908); Internat. Revue der ges. Hydrobiologie **5,** 53 (1912). Siehe auch C. W. Greene, Bull. N. S. Bureau of Fisheries **24,** 429 (1904).

tungen vielfach für die Meerestiere, mindestens für die festsitzenden, gar keine Notwendigkeit sind, weil der osmotische Druck ihres Mediums selbst nicht oder fast nicht variiert. Anders wäre es nur für bewegliche Tiere, welche in den verschiedensten Gewässern umherschweifen, deren Zusammensetzung differiert. Hier könnte man höchstens noch weiter fragen, ob der Wechsel im osmotischen Druck ihrer Säfte, dem sie sich mangels regulierender Vorrichtungen durch ihre Lebensweise aussetzen, überhaupt mit Unzuträglichkeiten für ihren Lebensprozeß verknüpft ist. Jedenfalls ist zu konstatieren, worauf ich später (Kap. 7) noch genauer zu sprechen komme, daß mit dem Wechsel Schrumpfungen und Quellungen der ganzen Leibessubstanz verknüpft sind[1]), welche für die Vorgänge innerhalb der Zellen unmöglich ganz gleichgültig sind. Tatsache ist ja auch, daß mit der Erlangung einer gewissen Entwicklungsstufe die Emanzipierung vom osmotischen Druck des Mediums wirklich beginnt; der osmotische Druck des Teleostierblutes differiert ja, wie wir sahen, dauernd von dem des Meerwassers. Und vielleicht gerade in bezug auf die phylogenetische Betrachtung dieser Erscheinungen ist es interessant, zu konstatieren, daß einerseits die erworbenen Vorrichtungen bei den Teleostiern jedenfalls noch nicht vollkommen genug sind, um die Tiere ganz und gar vom osmotischen Druck ihres Mediums unabhängig zu machen, daß aber andererseits die Suffizienz dieser Vorrichtungen eine verschieden große ist. Dakin (l. c.) macht z. B. folgende Angaben für Pleuronectes platessa:

Fangort	Δ Blut	Mittel	Δ Meerwasser
Kiel	0·66 0·65	0·655	1·09
Ostsee	0·718 0·72	0·719	1·3
Kattegat	0·73	0·73	1·66
Helgoland	0·78 0·848 0·75 0·773	0·787	1·9

Die Gefrierpunktserniedrigung für das Blut von Pleuronectes platessa stieg also um 20%, während diejenige des Mediums um 74% stieg. Bei Gadus morrhua dagegen fand Dakin in Kiel und in der Ostsee für das Blut 0·73° Δ bei 1·2° Δ des Meerwassers, in der Nordsee 0·757° Δ bei 1·9° Δ des Meerwassers. Hier hatte die Gefrierpunkts-

[1]) Siehe Quinton, Compt. rend. de l'Acad. des sc. **131**, 952 (1900); Henri und Lalou, ebenda **137**, 721 (1903); V. Franz, Internat. Revue der ges. Hydrobiologie **2**, 557 (1909).

erniedrigung des Blutes also nur um 3·9 % zugenommen. Gadus morrhua hält hiernach also seine Innenkonzentration viel zäher fest als Pleuronectes platessa [1]). Natürlich wäre es von großem Interesse, zu wissen, was für derartige Verschiedenheiten bei anderen Gattungen vorkommen. Für Pleuronectes flesus (die Flunder) gaben S. und S. Schmidt-Nielsen [2]) an, daß, wenn man sie in Süßwasser überträgt, die Gefrierpunktserniedrigung des Innenmediums anfangs um etwa 0·2° sinkt, um dann aber allmählich wieder auf den Ausgangswert anzusteigen, und für den sowohl im Süßwasser wie im Meerwasser lebenden Aal fand Dakin, daß das Blut von Süßwasseraalen bei —0·57° gefriert, das Blut von Helgoländer Aalen bei —0·635°. Loeb und Wasteneys [3]) untersuchten die Umstellung bei veränderten Außenbedingungen etwas genauer bei Fundulus heteroclitus, einem kleinen Meeresteleostier, der ähnlich wie der Aal weitgehende Schwankungen im osmotischen Druck seines Milieus verträgt. Nachdem die Tiere einige Tage in gewöhnlichem Meerwasser verweilt hatten, wurden sie in künstliches Meerwasser, das verschieden stark mit Wasser verdünnt war, übertragen; das künstliche Meerwasser wurde durch Zusammenmischen geeigneter Quanten von 1/2-molekularen Lösungen der verschiedenen Meerwassersalze hergestellt. Nach 1—8 tägigem Aufenthalt in den verschiedenen Verdünnungen wurden die Fische getötet und ihre Organsäfte zur Gefrierpunksbestimmung ausgepreßt. Loeb und Wasteneys kamen so zu folgenden Resultaten:

		$\varDelta$ nach 1 Tag	$\varDelta$ nach 8 Tagen
m/2	Meerwasser ($\varDelta$ = 2·071°)	0·850°	0·790°
m/4	„ ($\varDelta$ = 1·038°)	0·810°	0·820°
m/8	„ ($\varDelta$ = 0·540°)	0·780°	0·760°
m/16	„ ($\varDelta$ = 0·235°)	0·755°	0·735°
m/32	„	0·770°	0·770°
m/64	„	0·765°	0·730°
m/128	„	0·715°	0·750°

Am ersten Tag tritt also der Einfluß der Verdünnung des Außenmediums deutlich in Erscheinung, die Zahlen sinken mit kleinen Unregelmäßigkeiten von m/2 bis m/128 ab. Aber nach 8 Tagen hat sich dieser Unterschied annähernd wieder ausgeglichen, die Tiere haben sich also von neuem von ihrer Umgebung emanzipiert. — Möglicherweise ist für die Wertung der osmoregulatorischen Fähigkeiten bei den verschiedenen Spezies auch noch die Feststellung von Interesse, daß bei

[1]) Siehe auch: Dekhuizen, Arch. néerland. **10**, 121 (1905); Quinton, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **57**, 470 (1904).

[2]) S. u. S. Schmidt-Nielsen, Norske Videnskabers Selskabs Skrifter 1909, 20.

[3]) Loeb und Wasteneys, Journ. of biolog. chem. **21**, 223 (1915).

gleichem osmotischem Druck im Meerwasser keineswegs alle Teleostier die gleiche Konzentration der Blutflüssigkeit haben; das ist schon aus den S. 35 gegebenen Werten von Bottazzi zu ersehen, und auch Dakin hebt hervor, daß z. B. für Lota molva und Lophius piscatorius Δ im Mittel 0·65°, für Pleuronectes flesus im Mittel 0·85° ist bei gleichem Außenmedium, $\Delta = 1{\cdot}9^{\circ}$.

Nach all dem darf man vielleicht annehmen, daß die osmoregulatorischen Einrichtungen in ähnlicher Weise allmählich erworben werden, wie die thermoregulatorischen, und wenn auch noch keine ausreichenden Untersuchungen darüber vorliegen, so ist doch zu erwarten, daß noch höher als die Fische organisierte Meerwasserbewohner sich auch durch noch größere Konstanz ihrer osmotischen Konzentration und größere Unabhängigkeit von äußeren Schwankungen auszeichnen werden[1]. Das vollkommene Analogon zur „Eigenwärme" scheint also der „Eigendruck" zu sein; ich halte es deshalb für zweckmäßig, den bekannten Bezeichnungen Homoiotherme und Poikilotherme die Namen „homoiosmotische" und „poikilosmotische" Tiere an die Seite zu stellen.

Die interessante Frage nach der Art und dem Sitz der osmoregulatorischen Apparate soll erst später (s. Kap. 11) erörtert werden. Daneben erhebt sich aber im Hinblick auf die eben gegebenen Daten vom osmotischen Druck in den verschiedenen Klassen der Meerestiere auch noch die andere Frage, warum der Druck im Verlauf der Entwicklung gegen 8 Atmosphären hin abwärts tendiert. Die entsprechende Frage, warum die Temperatur des Körpers gegen den Wert von 37—40° aufwärts tendiert, ist einigermaßen zu beantworten: diese Temperatur ist so ziemlich die höchste, welche normales Protoplasma annehmen kann; denn bei 45° gerinnen meistens schon einige Eiweißkörper; eine möglichst hohe Temperatur ist aber deshalb von Vorteil, weil die Geschwindigkeit der chemischen Reaktionen mit der Temperatur steigt (s. Kap. 12), also die Anpassungsfähigkeit des Organismus an irgendwelche Änderungen in der Umgebung durch Änderungen im Stoffwechsel bei der höchstmöglichen Temperatur maximal ist. Der analoge Druckwert von etwa 8 Atmosphären ist vorderhand nicht zu erklären. Aber man geht wohl nicht fehl, wenn man seine Höhe damit in Zusammenhang bringt, daß einige überaus wichtige Funktionen des tierischen Organismus auf Beziehungen zwischen den Protoplasmakolloiden und den

[1] Über die Ontogenese der osmoregulatorischen Fähigkeit beim neugeborenen Menschen und Hund siehe: Salge, Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**, 126 u. **2**, 347 (1911); P. Schulz, ebenda **3**, 251 u. 495 (1912).

Salzen beruhen (s. Kap. 5), daß bei diesen Beziehungen die Salzkonzentration eine große Rolle spielt, und daß Salze wohl meist den Hauptbestandteil der osmotisch wirksamen Bestandteile der Säfte ausmachen.

Der Gefrierpunkt der Körpersäfte bei den Süßwassertieren. Gerade in dieser Hinsicht ist es interessant, auch noch die osmotischen Verhältnisse bei den Säften der Süßwassertiere zu betrachten. Hier zeigt sich nämlich, daß, während das Außenmedium, das Süßwasser, schon bei — 0·02 bis — 0·04° zu gefrieren pflegt, das Blut stets erst bei einer erheblich niedrigeren Temperatur gefriert. Die folgende Tabelle[1]) enthält einige Daten:

Wirbellose:	Anodonta cygnea	Δ = 0·20°
	Astacus fluviatilis	0·80°
	Dytiscus marginalis	0·57°
	Hirudo medicinalis	0·40—0·43°
	Libellen Larven	0·6°
	„ Imagines	0·65°
Teleostier:	Anguilla vulgaris	0·58—0·69°
	Barbus fluviatilis	0·47—0·56°
	Leuciscus dobula	0·45°
	Perca fluviatilis, Cyprinus carpio, Tinca vulgaris, Esox lucius	0·51°
	Salmo trutta u. alpinus	0·62°
Amphibien:	Rana esculenta	0·40°
	Salamandra maculata	0·48°
Reptilien:	Emys europaea	0·47°

In allen diesen Tieren müssen bestimmt osmoregulatorische Vorrichtungen enthalten sein, welche das beträchtliche Druckgefälle zwischen Milieu intérieur und Milieu extérieur, das hier die entgegengesetzte Richtung hat, wie bei den Meerestieren, aufrecht erhalten. Merkwürdigerweise finden wir einen hohen Grad der Ausbildung dieser osmotischen Funktionen auch schon bei den Wirbellosen; speziell vom Flußkrebs ist auch bekannt (Fredericq), daß als osmotisch wirksame Substanz in erster Linie das Kochsalz fungiert. Der Bedarf an be-

[1]) Nach Bottazzi und Ducceschi, Arch. ital. de biol. **26**, 161 (1896); Fredericq, Archives de biologie **20**, 709 (1904) u. Bull. de l'Acad. Royale de Belgique 1901, 68; Höber, Pflügers Archiv **102**, 199 (1904); Dekhuizen, Archives néerland. **10**, 121 (1905); S. u. S. Schmidt-Nielsen, Norske Vidensk. Selsk. Skrift. 1909, 20; Philippson, Hannevart u. Thieren, Arch. internat. de physiol. **9**, 460 (1910); Widmark, Zeitschr. f. allg. Physiol. **10**, 431 (1910); Backman, Zentralbl. f. Physiologie **25**, 779 u. 835 (1911), Pflügers Archiv **149**, 93 (1912); Calugareanu, Compt. rend. Soc. biol. **78**, 209 (1915).

stimmten Salzen (Kap. 9) zwingt also offenbar die Süßwassertiere wegen der Salzarmut ihres Mediums schon phylogenetisch frühzeitig, sich mit Vorrichtungen zu versehen, welche die Stapelung gewisser Mengen gelöster Stoffe in den Säften und damit einen mehr oder weniger hohen Grad von Homoiosmie ermöglichen[1].

Natürlich kann aber der Begriff der Homoiosmie hier so wenig wie früher in sich schließen, daß der gewöhnlich bei einer Tiergattung gefundene osmotische Druck nun unter allen Umständen festgehalten wird; gerade so wenig, wie die thermoregulatorischen Einrichtungen den Homoiothermen unter allen Umständen vor Alteration seiner charakteristischen Eigenwärme bewahren. So hat das Blut des Frosches im allgemeinen einen konstanten Gefrierpunkt, obwohl der osmotische Druck in seinen Normalmedien Süßwasser und Schlamm einigen Schwankungen unterliegt; bringt man aber den Frosch in eine hypertonische Lösung, so vermag er unter diesen unphysiologischen Verhältnissen, denen er nicht angepaßt ist, mit seinen osmoregulatorischen Einrichtungen den Normaldruck nicht mehr aufrecht zu erhalten (siehe dazu Kap. 11). Ähnliches gilt für Wasserkäfer und Libellen[2].

Der Gefrierpunkt der Säfte bei Eiern und Embryonen. Sehr merkwürdige Wandlungen des osmotischen Druckes bei der Embryogenese haben Backman und Runnström[3] und Bialaszewicz[4] aufgefunden. Wir sahen schon, daß das Blut von Fröschen bei etwa — 0·4° gefriert. Versucht man nun, sich vom Gefrierpunkt der Eier des Frosches eine angenäherte Vorstellung zu machen, indem man die Eier zu einem Brei zerquetscht, den man kryoskopiert (siehe dazu Kap. 7), so findet man, daß die Ovarialeier mit dem Blut isotonisch sind. Ganz anders dagegen die befruchteten und die sich entwickelnden Eier! Befreit man diese von ihren Gallerthüllen, und untersucht dann den aus ihnen hergestellten Brei, so findet man, daß kurze Zeit nach der Befruchtung der osmotische Druck mehr als zehnmal kleiner ist, als bei den Ovarialeiern, und daß der Druck dann im Verlauf der Gastrulation und der weiteren Entwicklung zum Embryo allmählich wieder mehr und mehr ansteigt, so wie es die folgende Tabelle nach den Versuchen von Backman und Runnström zeigt:

---

[1] Diese Notwendigkeit komplizierter Einrichtungen einerseits, der Salzmangel andererseits mögen daher wohl ein Grund dafür sein, daß die Süßwasserfauna relativ wenige Arten und namentlich relativ wenige größere Formen Wirbelloser enthält.

[2] Backman loc. cit.

[3] Backman u. Runnström, Pflügers Archiv **144**, 287 (1912); ferner Backman und Sundberg, ebenda **146**, 212 (1912) und **148**, 141 (1912).

[4] Bialaszewicz, Arch. f. Entwicklungsmechanik **34**, 489 (1912).

Entwicklungsstadium	Δ
Befruchtete ungeteilte Eier	0·045
Halbmondförmig ausgebildeter Urmund	0·042
Ringförmig ausgebildeter Urmund	0·215
Noch nicht vollständig geschlossene Medullarfalten	0·215
5 Tage alte Larven	0·230
20—25 Tage alte Larven	0·405

Da Eiablage ins Wasser und Befruchtung zeitlich ungefähr zusammenfallen, so ist natürlich die nächstliegende Erklärung für die starke anfängliche Drucksenkung, daß das Wasser einen Teil der gelösten Stoffe aus dem Ei auslaugt. Aber das ist nicht der Grund; denn man findet nach Backman und Runnström die Drucksenkung auch dann, wenn man den Laich trocken auffängt und trocken befruchtet. Die Drucksenkung wird also durch die Befruchtung verursacht. Dafür sprechen besonders auch folgende Beobachtungen: während die Ovarialeier sich in physiologischer Kochsalzlösung konservieren lassen, gehen befruchtete Eier darin zugrunde, und während Ovarialeier in Wasser und in Kochsalzlösungen von geringerer Konzentration als etwa 0·6 % schwellen und weiterhin zytolysieren, behalten befruchtete Eier in destilliertem Wasser ihren normalen Durchmesser und entwickeln sich allmählich in dem destillierten Wasser zu normalen Embryonen. Als Ursache für die Drucksenkung wird man nach den Versuchen an dem trocken befruchteten Laich wohl irgendeine Reaktion im Eiinnern anzunehmen haben, bei welcher die gesamte molare Konzentration abnimmt. Zu etwas abweichenden Vorstellungen gelangt man auf Grund der Versuche von Mc Clendon[1]. Er verteilte unbefruchtete, befruchtete und auf künstlichem Wege, durch Stich oder mit dem galvanischen Strom zur parthenogenetischen Entwicklung angeregte Froscheier in destilliertem Wasser und fand, daß die in Entwicklung befindlichen Eier in den ersten Stunden nach der Entwicklungserregung viel reichlicher Salze nach außen austreten lassen, als die in Ruhe verharrenden. Hiernach ist es also eine Steigerung in der Durchlässigkeit der Eioberfläche für die osmotisch besonders wirksamen Salze (s. S. 31), welche die die erste Entwicklung begleitende Drucksenkung bedingt (s. auch Kap. 7 [Permeabilität und Funktionszustand]). Wenn dann die Eier sich in Embryonen verwandeln, dann steigt, wie gesagt und wie aus der Tabelle ersichtlich ist, ihr osmotischer Druck mehr und mehr, um sich dem der ausgewachsenen Tiere anzunähern. Daraus kann man im Zusammen-

[1] Mc Clendon, Amer. Journ. of physiol. 38, 163 (1915).

halt mit den Ergebnissen älterer Versuche von Davenport[1]) und Schaper[2]) ein recht anschauliches Bild vom embryonalen Wachstum der Froschlarven entwickeln. Davenport und Schaper bestimmten nämlich den Gehalt an Wasser und an Trockensubstanz in den verschiedenen Stadien der Froschentwicklung; ihre Hauptdaten sind mit den Δ-Werten von Backman, Runnström und Sundberg in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tag nach der Befruchtung	Trockensubstanz in mg	Wasser in mg	% Trockensubstanz	% Wasser	Δ
8	0·8	1·03	44	56	0·27
12	0·8	2·63	23	77	0·30
16	0·74	9·68	7	93	0·36
20	1·8	34·2	5	95	0·38
27	3·0	66·2	5	95	0·42
40	7·4	164·0	5	95	0·45
78	41·0	576·0	6·6	93·4	0·45

Die Tabelle lehrt, daß bis zum 15. Tag nach der Befruchtung trotz erheblichen Wachstums die absolute Menge Trockensubstanz unverändert bleibt; das Wachstum erfolgt also allein durch Wasseraufnahme. Erst vom 15. Tag ab nehmen die Larven Nahrung auf, und von jetzt ab steigt auch die Menge Trockensubstanz. Da nun in der ganzen Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme das Wachstum allein auf Wasseraufnahme beruht und in der gleichen Periode trotz der Wasseraufnahme der osmotische Druck fort und fort steigt, so wird man sich vorstellen dürfen, daß die osmotische Druckdifferenz zwischen Körpersaft und Umgebung die Ursache für das Wachstum darstellt[3]).

Auch bei anderen Amphibien, bei Bufo vulgaris und bei Triton cristatus, fand Backman die merkwürdige starke Drucksenkung infolge der Befruchtung, er machte das Gleiche für die Entwicklung von Petromyzon wahrscheinlich, und Bialaszewicz fand bis zu einem gewissen Grade analoge Vorgänge auch bei der Entwicklung des Hühnchens. Ovarialeier vom Huhn sind nämlich isotonisch mit seinem Blut, welches bei — 0·63° gefriert; im Eileiter werden die Eier aber in ein hypotonisches Medium eingebettet, da das den Dotter umgebende Eiweiß schon bei etwa — 0·45° gefriert. Den osmotischen Druck der Hühnerembryonen bestimmte Bialaszewicz auf kryoskopischem Wege an den zerschnittenen Objekten, die frühesten Entwicklungsstadien, die er untersuchte, stammten vom 6. Bebrütungstag; er fand folgende Werte:

---

1) Davenport, Proceed. of the Boston Soc. of Natural Hist. **28,** 73 (1897).

2) Schaper, Arch. f. Entwicklungsmechanik **14,** 306 (1902).

3) Über einen weiteren Mechanismus des Wachstums s. Kap. 12.

6. Bruttag = 0·508°		14. Bruttag = 0·560°
8. „ = 0·517°		16. „ = 0·566°
10. „ = 0·523°		18. „ = 0·601°
12. „ = 0·557°		

Die Gefrierpunktserniedrigung steigt also vom 6. Bebrütungstag an und nähert sich mehr und mehr der des Blutes vom erwachsenen Tier; wahrscheinlich war die Gefrierpunkterniedrigung also vor dem 6. Bebrütungstag noch geringer als 0·508°.

Die Senkung des osmotischen Druckes bei der Befruchtung ist aber keineswegs eine allgemein verbreitete Erscheinung. Gray[1]) zeigte für Forelleneier, Runnström[2]) für Lachseier, die beide im Süßwasser ihre Entwicklung durchmachen, daß der Druck sich fast nicht ändert, bzw. daß keine Elektrolyte aus dem Innern austreten. Der Eiinhalt ist also von vorn herein sehr stark hypertonisch.

Der Gefrierpunkt der Säfte bei den Pflanzen. Wenden wir uns nun schließlich den Pflanzen zu, so zeigt sich, daß da, ähnlich wie bei den niederen Meerestieren, die kosmischen Einflüsse die molekulare Zusammensetzung der Gewebssäfte weitgehend beherrschen und deren osmotischen Druck innerhalb weiter Grenzen variieren, so daß die Pflanzen nicht weniger als die meisten wirbellosen Tiere auch in osmotischer Hinsicht den Typus einer „vie inconstante“ nach der Ausdrucksweise Claude Bernards darstellen. Bei ausgepreßten Pflanzensäften begegnet man oft osmotischen Drucken zwischen 3 und 30 Atmosphären, jedoch kommen auch höhere wie niedrigere Werte zur Beobachtung, je nach Temperatur, Feuchtigkeit, Belichtung, Jahreszeit, Standort, Alter und Art der Pflanzen[3]). Also in gewissem Sinne verhalten sich die pflanzlichen Säfte wohl wie das menschliche Blut, das ebenfalls Schwankungen des osmotischen Druckes zeigt, die von den Lebensbedingungen abhängig sind. Aber während hier nur unter besonders ungünstigen Bedingungen die Mechanismen zur Konstanterhaltung des Druckes unzulänglich werden, und auch dann nur in schwachem Maße, machen sich dort die äußeren Einflüsse aufs mächtigste geltend. —

[1]) Gray, Journ. of physiol. 53, 208 (1920).

[2]) Runnström, Acta zoologica 1920, 1.

[3]) de Vries, Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **14**, 427 (1884). Siehe auch: Jost, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl., 1908, S. 496 ff. und die Zusammenstellung von Bottazzi, Ergebn. der Physiologie **7**, 222 ff. (1908); ferner die (mit der plasmolytischen Methode, Kap. 7) festgestellten Werte von Ursprung und G. Blum, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **34**, 88 (1916). — Bei Wüstenpflanzen fand Fitting (Zeitschr. f. Botanik **3**, 209 [1911]) in Zellen der oberirdischen Teile (mit der plasmolytischen Methode) sogar Drucke von 100 und mehr Atmosphären, desgleichen Cavara bei halophyten Pflanzen (nach Bottazzi, Ergebnisse der Physiologie **7**, 224 ff. [1908]).

Der osmotische Druck der organischen Flüssigkeiten ist also im allgemeinen durch zweierlei bestimmt, einerseits durch ihre Beziehungen zur Außenwelt, durch Stoffaufnahme von außen und Stoffabgabe nach außen, — den Ausdruck dieser Beziehungen sehen wir in den Variationen im osmotischen Druck des Blutes bei Variationen der Ernährung — andererseits durch die Beziehungen zu den lebenden Zellen, die sie umspülen — diese äußern sich z. B. in der Eindickung des Blutes, wenn es durch einen arbeitenden Muskel oder durch eine sezernierende Drüse fließt (Claude Bernard), oder in dem Einfluß der Kohlensäure, der vorher (S. 32) erwähnt wurde. Untersuchen wir die Unterlagen für diese Beziehungen etwas genauer! Denken wir uns einen vollkommenen Ruhezustand aller Organe, in dem weder Stoffwechsel der Zellen, noch Stoffaufnahme oder Stoffabgabe statthat; dann sind und bleiben die molekularen Gesamtkonzentrationen und die einzelnen Partialkonzentrationen aller die Zellen umspülenden Gewebsflüssigkeiten einander völlig gleich. Sobald jetzt in irgendeinem Organ der Stoffwechsel einsetzt, der in der Aufnahme gewisser gelöster Verbindungen aus der Organlymphe und in Abgabe anderer Verbindungen an sie besteht, dann ist die Konstanz der Zusammensetzung aufgehoben; denn es gibt nun ein Organ im Körper, in dessen Lymphe ein anderer osmotischer Druck oder wenigstens andere Partialdrucke bestehen als im übrigen Körper, und je intensiver dieses eine Organ arbeitet, um so größer wird die Differenz; und kann sie nicht irgendwie behoben werden, fortwährend bei ihrem ersten Entstehen oder von Zeit zu Zeit, so gerät das Organ schließlich unter abnorme Lebensbedingungen und geht zugrunde.

Für den Ausgleich der osmotischen Differenzen, die auf solche Weise oder ähnlich, z. B. durch Resorption von Nahrung durch gewisse Organsysteme, entstehen, kommt nun außer der Osmose vor allem noch die Diffusion in Betracht.

Diffusion. Bringt man einen Behälter, in dem sich ein Gas befindet, mit einem anderen leeren Behälter in Kommunikation, so breitet sich bekanntlich das Gas rasch über die beiden Behälter gleichmäßig aus, und um so rascher, je konzentrierter das Gas, also je größer sein Druck ist. Befindet sich in beiden Behältern Gas, nur in dem einen unter größerem Druck als im anderen, so findet nach Herstellung der Verbindung zwischen den beiden Behältern durch Gasbewegung von Orten höheren Druckes zu Orten niederen Druckes Druckausgleich statt. Da nun, wie wir früher sahen, Gasdruck und osmotischer Druck vollkommen analoge Erscheinungen sind, so verhalten sich beim Vorkom-

men von osmotischen Druckdifferenzen die gelösten Stoffe auch genau so wie die Gase; sie bewegen sich ebenfalls von Orten größerer Konzentration zu Orten geringerer Konzentration mit einer Geschwindigkeit, die von der Konzentrationsdifferenz oder dem Konzentrationsgefälle abhängig ist, und so lange, bis überall in der Lösung die gleiche Konzentration vorhanden ist. Aber der Ausgleich der osmotischen Drucke durch diesen Vorgang der „Diffusion" findet ungleich langsamer statt als der Ausgleich der Gasdruckdifferenzen, weil, wie man annimmt, die Reibung der gelösten Moleküle an den Molekülen des Lösungsmittels deren Ausbreitung ganz erheblich verzögert. Diese Reibung ist verschieden groß, je nach Art von gelöstem Stoff und Lösungsmittel, und von ihrem Wert ist die Geschwindigkeit der Diffusion für jeden Stoff in jedem Lösungsmittel abhängig. Nach A. Fick gilt für den Diffusionsvorgang die Gleichung:

$$dm = kq\frac{dc}{ds}dt;$$

darin bedeutet dm die diffundierte Menge, q den Diffusionsquerschnitt, $\frac{dc}{ds}$ die Änderung der Konzentration auf dem Diffusionsweg, also das Diffusionsgefälle, dt die Zeit und k eine für die Diffusionsgeschwindigkeit jeder Substanz charakteristische und die ihr sich bietenden Reibungswiderstände bemessende Konstante, die Diffusionskonstante. Deren Sinn ergibt sich, wenn man q, $\frac{dc}{ds}$ und dt gleich eins setzt; sie ist dann diejenige Stoffmenge, welche in einer Sekunde einen Zylinder von 1 qcm Querschnitt und 1 cm Länge beim Konzentrationsgefälle 1 auf dieser Strecke passiert. Stoffe von niedrigem Molekulargewicht pflegen eine große, solche mit hohem Gewicht eine kleine Konstante zu haben, so wie es die folgende Tabelle in einigen Beispielen zeigt:

Substanz	Mol.-Gew.	$K = \frac{\text{qcm}}{\text{sec}} \cdot 10^7$	Beobachter
Harnstoff	60	93·8	*Scheffer*[1]
Chloralhydrat	165	63·7	„
Mannit	182	44·0	„
Rohrzucker	342	39·9	*Graham-Stefan*[2]
Gummi	etwa 1800	15·0	„
Gerbsäure	2600—3700	11·7	„

[1]) Scheffer, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 788 (1882); **16**, 1903 (1883); Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 390 (1888).

[2]) Graham, Philosoph. Transact. **151**, 183 (1861); Stefan, Wiener Akad. Ber. **70**, II, 161 (1897). Ferner: Öholm, Meddel. fr. Vitenskafsakad. Nobelinstitut **2**, Nr. 23 (1912).

Im allgemeinen ist die Diffusionskonstante umgekehrt proportional der Wurzel aus dem Molekulargewicht [Euler[1]].

Grenzen statt zweier Lösungen von verschiedener Konzentration zwei Lösungen verschiedener Stoffe im selben Lösungsmittel aneinander, so diffundieren die gelösten Stoffe gegeneinander mit Geschwindigkeiten, die, wenn keine chemischen Reaktionen zwischen den Stoffen vor sich gehen, ziemlich genau den normalen Diffusionsgeschwindigkeiten entsprechen, nicht vollständig genau, weil eine Lösung einem neuen hereindiffundierenden Stoff einen etwas anderen Reibungswiderstand entgegensetzt, als es das reine Lösungsmittel tut. Haben die beiden Lösungen ursprünglich, wenn man sie neben- oder übereinander schichtet, den gleichen osmotischen Druck, so kann diese Gleichheit während der Diffusion der in ihnen gelösten Stoffe gegeneinander dann nicht aufrecht erhalten bleiben, wenn die Diffusionsgeschwindigkeiten verschieden groß sind. Man kann sich das am besten an dem analogen Verhalten zweier Gase klar machen (Graham). Füllt man den porösen Tonzylinder *A* (Abb. 6) samt dem abwärts in die Flüssigkeit *B* reichenden Steigrohr *C* von *D* aus mit Wasserstoff und schließt nach der Füllung bei *D* ab, so steigt die Flüssigkeit sofort in dem Steigrohr nach *A* empor, weil der Wasserstoff wegen seines kleineren Molekulargewichtes schneller durch die Poren des Tonzylinders herausdiffundiert als atmosphärische Luft hinein, und demnach eine Druckverminderung in dem Zylinder zustande kommt, die zu einem Ansaugen der Flüssigkeit führt. Hier haben wir zwei Gase unter dem gleichen Druck der Atmosphäre nebeneinander, geschieden durch eine poröse Membran von Ton. Trennt man nun in ähnlicher Weise durch eine tote tierische oder pflanzliche Membran, Blase, Darm, Pergament oder dergleichen zwei Lösungen voneinander, deren gelöste Stoffe zunächst auf beiden Seiten der Membran den gleichen osmotischen Druck ausüben, deren Diffusionsgeschwindigkeit aber verschieden groß ist, nimmt man dazu etwa Lösungen von Kochsalz und Magnesiumsulfat, so sieht man, wie allmählich der Druck der Kochsalzlösung auf Kosten des Druckes der Sulfatlösung

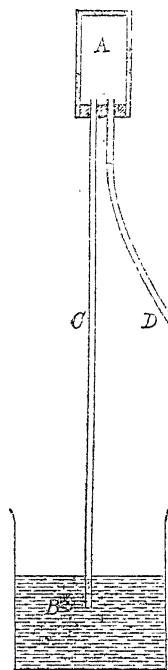



Abb. 6.

---

[1]) Euler, Wied. Ann. 1897, 273; Öholm, Zeitschr. f. physik. Chemie **70,** II 378 (1910).

abnimmt, weil in der Zeiteinheit mehr Moleküle des diffusiblen Kochsalzes die Membran in der einen Richtung passieren, als Sulfatmoleküle in der entgegengesetzten; es können so unter Umständen Differenzen im osmotischen Totaldruck freiwillig zustande kommen, die mehrere Atmosphären betragen [Höber][1]. Es wäre hiernach also verkehrt, wollte man in jedem in einem Organismus sich ausbildenden Druckgefälle stets ohne weiteres den Ausdruck einer Konzentrationsarbeit oder einer chemischen Aktion sehen, die von lebenden Zellen herrührt; in scheinbarem Widerspruch mit dem früher über die osmotische Arbeit Gesagten (siehe Seite 17) können vielmehr freiwillig, d. h. ohne Leistung äußerer Arbeit osmotische Druckdifferenzen zwischen Lösungen entstehen oder bestehende sich vergrößern.

Dies Verhalten findet man jedoch allein bei Anwesenheit mehrerer gelöster Stoffe. Aber dabei sowohl wie allgemein wandert nie der einzelne gelöste Stoff von Orten niederer zu Orten höherer Konzentration. Scheinbar kommt freilich auch das vor: man denke sich diesseits und jenseits einer Membran einen schwer diffundierenden Stoff in der gleichen niederen Konzentration in Lösung, dazu auf der einen Seite einen zweiten schwer diffundierenden Stoff in hoher Konzentration, so daß eine große osmotische Druckdifferenz auf beiden Seiten besteht. Es wird nun, wenn man das System sich selbst überläßt, zweierlei passieren: erstens wird der nur auf der einen Seite und in großer Konzentration vorhandene Stoff durch die Membran hindurchdiffundieren, und zweitens wird in entgegengesetzter Richtung Wasser aus der wenig konzentrierten Lösung in die Lösung hoher Konzentration hinübergesogen, ganz ähnlich wie bei jedem gewöhnlichen endosmotischen Versuch (S. 11). Diese Osmose des Lösungsmittels würde zunächst als einziger Vorgang eintreten, wenn der in der hohen Konzentration auf der einen Seite vorhandene Stoff gar nicht durch die Membran diffundieren könnte, d. h. wenn diese für ihn halbdurchlässig wäre. Man sieht hieraus, wieviel auf die Natur der Membran für den Ablauf der Diffusionsvorgänge ankommt; davon wird übrigens später noch ausgiebig die Rede sein[2]. Für den Moment ergibt sich, daß, wenn zufolge der Membraneigenschaften und der geringen Diffusibilität der beteiligten Stoffe in unserem Versuch die Osmose stark über die Diffusion überwiegt, die ursprünglich auf beiden Seiten der Membran bestehende Gleichheit der Konzentration für den in niederer Konzentration vorhandenen Stoff, wenigstens temporär, auf-

---

[1] Höber, Pflügers Arch. **74**, 225 (1899).

[2] Siehe auch Höber in Koranyi-Richters Handbuch: Physik. Chemie u. Medizin I, 296 ff. 1907.

gehoben werden wird, es wird sich eine vorher nicht bestehende, osmotische Partialdruckdifferenz ausbilden, die chemische Analyse wird zu dem Scheinergebnis führen können, daß ein Stoff von niederer Konzentration auf höhere Konzentration übergeht (siehe hierzu Kap. 11 über Resorption).

Kompensationsdialyse. Der eben geschilderte Fall sollte dazu dienen, auf die möglichen Folgen der für die Physiologie so wichtigen Diffusionsvorgänge aufmerksam zu machen; in praxi ist freilich der Verlauf oft kaum zweideutig. Von dieser Voraussetzung geht auch die Kompensationsdialyse von Michaelis und Rona[1]) aus, ein Verfahren, das dazu dient, in Körperflüssigkeiten, die reich sind an organischer Substanz, namentlich an Eiweiß, festzustellen, ob ein bestimmter Bestandteil darin frei und diffusibel oder in gebundener indiffusibler Form enthalten ist. Unter Dialyse versteht man bekanntlich im allgemeinen die Trennung eines Gemisches von diffusiblen und indiffusiblen Stoffen in einer Lösung mit Hilfe einer Membran, welche auf ihrer einen Seite mit der Lösung, auf der andern Seite mit reinem Wasser in Berührung steht; die diffusiblen Stoffe treten alsdann mit der Zeit in das reine Wasser bis zum Konzentrationsausgleich über, während die indiffusiblen Stoffe, zumeist Kolloide (siehe Kap. 5), zu denen besonders auch die Eiweißkörper gehören, von der Membran zurückgehalten werden. Will man nun z. B. entscheiden, ob der Traubenzucker im Blutserum als solcher vorhanden ist oder etwa gebunden an Eiweiß, so bringt man auf die eine Seite von Dialysiermembranen (z. B. in Pergamentschläuche) Proben des Serums (möglichst große Mengen), auf die andere Seite isotonische Kochsalzlösung (möglichst kleine Mengen), zu der Traubenzucker in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt ist, und ermittelt, in welcher der Traubenzucker-Kochsalzlösungen sich im Verlauf längerer Zeit der Zuckergehalt nicht ändert; das wird nämlich — unter der angegebenen Voraussetzung — allein diejenige Lösung sein, welche von vornherein mit dem freien Traubenzucker des Serums im Diffusionsgleichgewicht ist. Stellt sich heraus, daß die so bestimmte Konzentration an freiem Zucker mit dem Gesamtzucker des Serums übereinstimmt, dann kann man behaupten, daß kein indiffusibler, gebundener Zucker vorhanden ist. Mit dieser Methode sind wertvolle Beiträge zur Entscheidung einer prinzipiellen Frage geliefert worden, die uns später viel beschäftigen wird (siehe besonders Kap. 7), nämlich der Frage nach der Bindung anorganischer Salze durch das Protoplasma. Über das Maß von Leistungs-

---

[1]) Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 14, 476 (1908).

fähigkeit der Methode orientiert folgender Versuch von Rona[1]), den Gehalt an freiem *Na* im Pferdeserum festzustellen. Auf chemischem Weg war der Gehalt an *NaCl* zu 0·3104% bestimmt. Die Kompensationsdialyse ergab folgendes:

% *NaCl* in Lösung	1.	2.	3.
anfangs	0·4200	0·3537	0·2807
nach 3 Tagen	0·3681	0·3405	0·3072

So zeigte Rona, daß sicherlich der größte Teil des *Na*, *K*, *Cl*, Phosphat und Bikarbonat des Serums frei diffusibel ist. Nur das Kalzium ist zu einem erheblichen Teil, nämlich zu etwa einem Drittel, indiffusibel; um indiffusibles Kalziumphosphat und -bikarbonat wird es sich dabei wahrscheinlich nicht handeln, da Phosphat und Bikarbonat ja frei im Serum vorhanden sind; Rona neigt deshalb zu der Annahme von undissoziierten Eiweißkalziumverbindungen.

Bedeutung der Konzentrationsgefälle für den Organismus. In den meisten Fällen ist die Entstehung der Konzentrationsgefälle im Organismus wohl an den Stoffwechsel der Zellen geknüpft, und ihre Existenz geradezu ein Zeichen für das Leben derselben. Denn durch den Stoffwechsel werden fortwährend der Umgebung der Zellen Stoffe entnommen und in das Protoplasma einverleibt, und so ein Konzentrationsgefälle für diese Stoffe von anderen Orten der Gewebsflüssigkeit nach dem in der unmittelbaren Umgebung des Protoplasmas hin etabliert, und fortwährend werden aus dem Chemismus der Zelle herrührende Zerfallsprodukte ausgeschieden und dadurch ein entgegengerichtetes Gefälle hergestellt. Und solange die Zelle noch tätig ist, kommt es nicht zu einem völligen Konzentrationsausgleich; Gleichgewicht, Gleichheit der Verteilung und der osmotischen Drucke bedeutet Tod. Darum findet sich im Organismus sogar eine Reihe von Vorkehrungen, um eventuell die Gefälle nicht nur zu erhalten, sondern um sie möglichst steil zu erhalten; denn umso größer ist die Arbeitsfähigkeit der Zellen (siehe Kap. 12), wie die Arbeitsfähigkeit eines Wasserfalls von seinem Gefälle bestimmt wird.

[1]) Für Kompensationsdialysen von Chlor siehe: Rona, Biochem. Zeitschr. **29**, 501 (1910); Rona u. György, ebenda **56**, 417 (1913); von Kalzium: Rona u. Takahashi ebenda **31**, 333 (1911) u. **49**, 370 (1913); von Natrium und Kalium: Rona u. György ebenda **48**, 278 (1913) u. **56**, 417 (1913); von Phosphat: Rona u. Takahashi ebenda **49**, 370 (1913); von Kohlensäure: Rona u. György, ebenda **48**, 278 (1913). Siehe ferner über das Verhalten des Kalziums in der Milch: Rona u. Michaelis ebenda **21**, 114 (1909) und über Harnsäure im Serum: Gudzent, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **63**, 466 (1909).

Darum einerseits die Stapelung von Stoffen innerhalb der Protoplasten, aber in osmotisch unwirksamer, schwer diffusibler kolloider oder unlöslicher Form, doch so, daß die Umwandlung in eine diffusible Form leicht möglich ist, durch deren Ausbreitung osmotische Arbeit geleistet werden kann — dahin gehört die Stapelung löslicher Kohlehydrate als gelöste oder ungelöste Stärke oder in Glykosiden, die Bildung von Eiweißniederschlägen oder Eiweißkristallen — andrerseits die Beschleunigung der so überaus langsamen Diffusionsvorgänge, die viel zu viel Zeit in Anspruch nähmen, sollte durch sie allein der Transport von notwendigen Stoffen an den Ort des Verbrauchs oder von schädlichen an indifferente Stellen besorgt werden; sie werden darum unterstützt durch Strömungen, die innerhalb der Gewebe infolge von mechanischen Bewegungen, von Protoplasmaströmungen, von Temperaturunterschieden zustande kommen.

Zweites Kapitel.

Die elektrolytische Dissoziation.

Wir erfuhren im 1. Kapitel, daß, nach der Gefrierpunktserniedrigung zu urteilen, das Blut der Säugetiere bei 0° einen osmotischen Druck von über 7 Atm. ausübt (s. S. 30), und daß mit ihm eine etwa 1%ige *NaCl*-Lösung isotonisch ist (S. 33). Nun ist eine 1%ige *NaCl*-Lösung etwa 0·17-molar, und 1 Mol erzeugt pro Liter bei 0° einen osmotischen Druck von 22·4 Atm. (S. 17); eine 1%ige *NaCl*-Lösung sollte also einen Druck von 3·8 Atm. ausüben. Tatsächlich übt sie demnach einen $7/3{\cdot}8 = 1{\cdot}84$ mal zu großen Druck aus, es ist so, als ob das Molekulargewicht des Kochsalzes 1·84 mal kleiner als angenommen, also statt 58·5 nur 32 wäre, oder als ob jedes seiner Moleküle im Mittel in 1·84 Moleküle gespalten wäre. Bezeichnen wir mit M das gewöhnlich angenommene Molekulargewicht, mit $M_{\text{ber.}}$ das berechnete, so können wir schreiben:

$$i \cdot M_{\text{ber.}} = M,$$

wenn i einen Faktor bedeutet, der ein Maß für das ungewöhnliche Verhalten darstellt. i wird auch als van't Hoffscher Faktor bezeichnet.

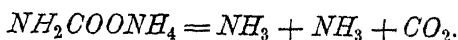
Dies Verhalten der Kochsalzlösung ist typisch; schon 1878 fand Raoult, daß äquimolare wässerige Lösungen zwar im allgemeinen bei der gleichen Temperatur gefrieren, daß die Lösungen der Salze aber durch einen abnorm niedrigen Gefrierpunkt ausgezeichnet sind.

4*

Die abnorme Dampfdichte. Dies Verhalten erinnert lebhaft an das Verhalten der Gase mit abnormer Dampfdichte. Der Dampf von Ammoniumchlorid, von karbaminsaurem Ammonium, von Phosphorpentachlorid, von Stickstoffdioxyd hat eine geringere Dichte, als man erwarten sollte, die Stoffe verhalten sich also im Dampfzustand so, als ob ihr Molekulargewicht kleiner geworden wäre, auch für sie gilt: $i \cdot M_{\text{ber.}} = M$.

Hier bei diesen Körpern läßt sich nun das abnorme Verhalten wirklich auf eine Verkleinerung des Molekulargewichtes durch die Verdampfung zurückführen. Zum Beispiel ist im Dampf von reinem Ammoniumchlorid Ammoniak und Chlorwasserstoff enthalten; man kann die Spaltprodukte dadurch trennen, daß man den Dampf durch ein enges Rohr ausströmen läßt; denn die Effusionsgeschwindigkeit des Ammoniaks ist wegen seines geringeren Molekulargewichtes größer als die des höher molekularen Chlorwasserstoffs, es kommt also zu einer Trennung der Spaltungsprodukte. Der Dampf von PCl_5 ist grünlich gefärbt, weil in ihm als Zersetzungsprodukt neben PCl_3 freies grünliches Chlor, Cl_2, enthalten ist. Und der Dampf von dem an sich farblosen N_2O_4 ist braun durch den Zerfall in das braune NO_2.

Dissoziation und Dissoziationsgrad bei Gasen und Lösungen. Je höher man den Dampf eines der genannten Stoffe erwärmt, umso abnormer wird die Dampfdichte, offenbar weil immer mehr Moleküle sich spalten, und immer mehr die neu entstandenen Produkte mit kleinerem Molekulargewicht überwiegen. Je höher die Temperatur, umso deutlicher daher die Grünlichfärbung des Phosphorpentachloriddampfes, und umso dunkler braun der Dampf des Stickstoffdioxydes. Steigert man die Temperatur immer weiter, so gelangt man zu einem Maximum der „Dissoziation“, wie St. Claire Deville den Vorgang genannt hat, d. h. zu einem Minimum der Dichte und des Molekulargewichtes, ein Stadium, das dann erreicht sein muß, wenn sämtliche Moleküle dissoziiert sind. Die Dichte des Chlorammoniums ist dann nur halb so groß, als sie sein sollte, weil die Zahl der Moleküle sich verdoppelt hat, die Dichte des karbaminsauren Ammoniums nur ein Drittel, weil das Salz zerfällt nach der Formel:

$$NH_2COONH_4 = NH_3 + NH_3 + CO_2.$$

i hat also in dem einen Fall den maximalen Wert von 2, im anderen den von 3 angenommen. Bevor dieses äußerste Stadium erreicht ist, bestehen ungespaltene Moleküle und Dissoziationsprodukte nebeneinander, je nach der Temperatur in verschiedenen Mengenverhältnissen. Be-

zeichnet man mit α den sogenannten Dissoziationsgrad, d. h. den Bruchteil eines Moles Dampf, der gespalten ist, und mit n die Anzahl von Spaltungsprodukten, die aus jedem Molekül entstehen, so vermehrt sich durch die Dissoziation die Zahl der Teilchen in dem einen Mol Dampf im Verhältnis von 1 auf $n\alpha + (1 - \alpha)$; es wird also:

$$i = n\alpha + (1 - \alpha)$$

oder:

$$i = 1 + (n - 1)\,\alpha.$$

Der Dissoziationsgrad ist danach:

$$\alpha = \frac{i - 1}{n - 1}.$$

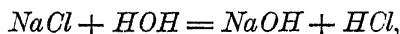
Ist i in dem genannten extremen Fall bei Ammoniumchlorid gleich 2 geworden, so ist $\alpha = \frac{2 - 1}{2 - 1} = 1$, also sind sämtliche Moleküle des Moles gespalten.

Was sich durch Erhöhung der Temperatur errreichen läßt, eine Zunahme der Dissoziation, das leistet meist ebenso eine Verdünnung des Dampfes. Und darin stimmt das Verhalten der Stoffe mit abnormer Dampfdichte mit dem der Salze überein. Auch bei ihnen steigt i mit der Verdünnung zu einem Maximum an. Drückt man i durch das Verhältnis $\frac{\Delta_{\text{beob.}}}{\Delta_{\text{ber.}}}$ aus, was ja dem Verhältnis $\frac{M}{M_{\text{ber.}}}$ vollkommen analog ist, so findet man für Kochsalzlösungen z. B. folgendes[1]:

Molengehalt	$\Delta_{\text{beob.}}$	$\Delta_{\text{ber.}}$	i
0·20	0·68779	0·3700	1·86
0·10	0·34835	0·1850	1·88
0·09	0·31448	0·1665	1·89
0·07	0·24571	0·1295	1·90
0·05	0·17653	0·0925	1·91
0·03	0·10680	0·0555	1·92
0·02	0·07193	0·0370	1·94
0·01	0·03674	0·0185	1·99

In ganz verdünnten Kochsalzlösungen wird schließlich $i = 2$, wie beim Ammoniumchloriddampf. Diese Analogie nun begründet die Hypothese, auch eine Spaltung der Salze anzunehmen. Für $\alpha = 1$ und $i = 2$ wird n auch gleich 2; $NaCl$ würde also in zwei Bestandteile zerfallen. Es fragt sich, in was für welche.

Um eine Dissoziation nach der Gleichung:

$$NaCl + HOH = NaOH + HCl,$$

[1] Nach Loomis, Wied. Ann. **51**, 500 (1894).

also um eine „hydrolytische Spaltung“ kann es sich nicht handeln, weil *HCl* und *NaOH* nicht nebeneinander bestehen können, im Gegenteil sich außerordentlich schnell und unter Wärmeentwicklung miteinander zu Kochsalz vereinigen. Es kann sich also nur um eine Dissoziation in *Na* und *Cl* handeln, und doch können die Dissoziationsprodukte nicht Natrium und Chlor von der gewöhnlichen Art sein. Denn Chlor ist ein deutlich riechendes, leicht austreibbares Gas, Natrium ein mit Wasser heftig reagierendes Metall; Chlorgas besteht außerdem aus Molekülen Cl_2, während wir hier bei der Dissoziation in Lösung nach dem ganzen physikalischen Verhalten mit einzelnen Chloratomen *Cl* rechnen müssen. Diese Dissoziationsprodukte des Kochsalzes und überhaupt der Salze sind also Stoffe ganz eigener Art. Ihre Anwesenheit ist aus später zu erörternden Gründen nicht ohne weiteres nachweisbar; nur das Verhalten der Lösungen, das vielfach der Art ist, daß es sich allein aus dem Vorhandensein verschiedener Stoffe trotz der ursprünglichen Auflösung nur einer einzigen reinen Verbindung erklären läßt, deutet auf die faktische Existenz der Dissoziation hin.

Die additiven Eigenschaften der Salzlösungen als Merkmale der Dissoziation. Einige Beispiele sollen das veranschaulichen: Mit den Lösungen verschiedener Bariumsalze, mit dem Chlorid, dem Nitrat, dem Hydroxyd oder sonst irgend einem läßt sich bekanntlich gleich gut Schwefelsäure durch die Bildung von Bariumsulfat nachweisen; das Barium wirkt demnach in den Lösungen so, als ob es allein für sich vorhanden wäre, gar nicht gebunden an irgendeinen Säurerest. Oder fügt man zu 20 ccm der tief violettblauen Lösungen von 60 g kristallisiertem Kobaltchlorid in 100 ccm Alkohol 100 ccm Wasser hinzu, so geht die blaue Farbe in Rosa über; genau die gleiche Nuance Rosa von der gleichen Intensität entsteht, wenn man 20 ccm der purpurroten Lösung von 73 g Kobaltnitrat in 100 ccm Alkohol auch mit 100 ccm Wasser versetzt. Das liegt daran, daß in den beiden wässerig-alkoholischen Lösungen nachweislich gleich viel dissoziiertes Kobalt enthalten ist, das vorher sozusagen latent war und nun die rosa Farbe bedingt, während es vorher in den rein alkoholischen Lösungen in den undissoziierten Molekülen gebunden war, welche einerseits die blaue, andererseits die purpurne Farbe bedingen (Noyes und Blanchard)[1]. Die Säurekomponente der Kobaltsalze spielt hier bei der Färbung der wässerigen Lösungen keine Rolle. Umgekehrt ist in anderen Fällen gerade der saure Anteil von Bedeutung; wenn z. B. alle anorganichen Chloride, mag es nun *KCl*, NH_4Cl oder $CaCl_2$ oder sonst eines sein, mit Silbernitrat eine Fällung geben, so deutet das auf das unabhängige Vorhandensein des Chlorbestandteiles hin. Für die Sonderexistenz von Dissoziationsprodukten spricht es auch, wenn die Differenz der spezifischen Gewichte einer verdünnten und darum so gut wie vollständig dissoziierten Chlorkalium- und einer äquimolekularen Chlornatriumlösung ebenso groß ist, wie die von Bromkalium- und Bromnatrium- oder Jodkalium- und Jodnatriumlösungen von gleichem Molengehalt, während dies

[1]) Noyes u. Blanchard, Journ. Americ. Chemic. Soc. **22**, 726 (1900).

im entsprechenden Fall unvollständig dissoziierter Salze nicht zutrifft (J. Traube[1]). Endlich kann auch ein Beispiel von der Reaktionsweise der Organismen an dieser Stelle dienen: die verschiedenen Bromide, die verschiedenen Strychnin- oder Chininsalze haben alle die gleiche arzneiliche oder toxische Wirkung; es ist also belanglos oder nahezu belanglos, ob man *KBr* oder *NaBr*, salpetersaures oder salzsaures Strychnin einführt; nur auf die Brom- oder Strychninkomponente kommt es an; sie wirken, als wären sie allein für sich vorhanden.

Aus alledem geht also mit Deutlichkeit hervor, daß sich die Eigenschaften einer Salzlösung „additiv" (Ostwald) zusammensetzen; daß die Lösung sich verhält wie ein „binäres Gemisch" wie eine Lösung von zwei verschiedenen Stoffen, vorausgesetzt, daß die Dissoziation in zwei Komponenten erfolgt.

Dissoziation von Säuren und Laugen. Wie die Salze äußern sich auch die Säuren und die Laugen. Auch ihre Lösungen geben abnorme osmotische Drucke, abnorme Gefrierpunktserniedrigungen, abnorme Siedepunkte, auch sie besitzen additive Eigenschaften. Die Säuren wirken nur deshalb in vielfacher Hinsicht gleichmäßig, weil sie, die Wasserstoffverbindungen, alle das Dissoziationsprodukt H bilden, geradeso wie allen Chloriden das Produkt Cl gemeinsam ist; und die Laugen gehören in eine Gruppe zusammen, weil ihre Reaktionen von dem Radikal OH als Dissoziationsprodukt abhängen, das trotz seiner Komplexität, seiner Zusammensetzung aus zwei Atomen, ebenso für sich bestehen muß, wie H oder Br oder Ba. Es existieren als Spaltprodukte also nicht bloß einzelne Atome, sondern auch Atomkomplexe, eben wie das Hydroxyl oder wie das SO_4 der Sulfate, das allgemein, unabhängig von seinem zugehörigen Metall, mit Bariumnitrat reagiert, oder wie NH_4 oder wie das Chininradikal.

Dissoziation und Leitfähigkeit. Salze, Säuren und Laugen, die Stoffe, die sich osmotisch abnorm verhalten, und ganz allein sie, sind nun noch durch ein gemeinsames Merkmal ausgezeichnet. In Wasser gelöst, leiten sie den elektrischen Strom, indem sie selbst zersetzt werden; sie sind Elektrolyte oder Leiter zweiter Klasse (Faraday). Die Zersetzungsprodukte scheiden sich dabei je nach ihrer chemischen Natur an der positiven oder an der negativen Elektrode, an der Anode oder an der Kathode, aus und heißen deshalb seit Faraday „Anionen" und „Kationen" und mit einem gemeinsamen Namen „Ionen". Ohne daß sie zur Ausscheidung gelangen, ist kein Stromdurchgang durch einen Elektrolyten möglich.

---

[1]) J. Traube, Zeitschr. f. anorg. Chemie **3**, 11 (1893).

Wie die Leiter erster Klasse, so setzen auch die zweiter Klasse dem elektrischen Strome einen Widerstand entgegen, der hier vor allem von der Konzentration des Elektrolyten abhängig ist; im allgemeinen ist der Widerstand eines bestimmten Lösungsvolumens umso geringer,

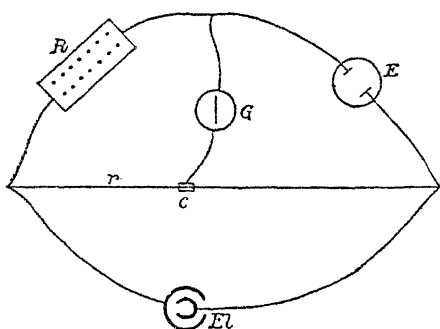
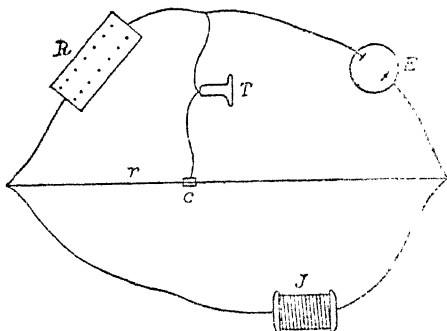



Abb. 7. Abb. 8.

Widerstandsbestimmung in der Wheatstoneschen Brücke; Abb. 7 mit Gleichstrom, Abb. 8 mit Wechselstrom. R = Rheostat, El = Element.

sein reziproker Wert, die Leitfähigkeit, umso größer, je konzentrierter die Lösung ist. Die Messungen dieser Leitfähigkeit haben, wie sich sogleich zeigen wird, für das Verständnis des physikochemischen Verhaltens der Elektrolyte eine eminente Bedeutung. Wir müssen uns deshalb mit der Methode der Messung kurz befassen.

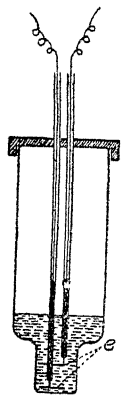



Abb. 9. Widerstandsgefäß nach Arrhenius.

Den Widerstand einer Elektrolytlösung kann man wie den einer metallischen Leitung nach dem Prinzip der Wheatstoneschen Brücke bestimmen. Nur eine Modifikation der gewöhnlichen Anordnung (Abb. 7) ist notwendig; man kann keinen konstanten Strom durch die Verzweigungen treiben, weil durch ihn der Elektrolyt (E) zersetzt und dadurch Polarisation der Elektroden erzeugt würde, sondern man benutzt statt dessen den indifferenten Wechselstrom, den ein Induktorium (J) (Abb. 8) liefert. (Methode von Kohlrausch.) Dann kann man aber als Nullinstrument in der Brücke kein Galvanometer (G) brauchen, weil dieses auf einen Wechselstrom wegen der Trägheit des Magneten nicht zu reagieren vermag, sondern man schaltet statt seiner ein Telephon (T) ein, welches schweigt, wenn durch

die Brücke kein Strom fließt, wenn also durch Verschiebung des Kontakts c auf dem Meßdraht r das Verhältnis der durch den Brückendraht abgeteilten vier Widerstände durch die Gleichung $W_1 : W_2 = W_3 : W_4$ definiert ist[1].

[1]) Noch zweckmäßiger ist es, in der Meßanordnung die Stellungen von Telephon und Induktorium miteinander zu vertauschen. Siehe hierüber, sowie über

Das Gefäß, das den Elektrolyten samt den Stromzuführungen enthält, das sogenannte „Widerstandsgefäß", taucht man in einen Thermostaten; denn die Temperatur muß für alle vergleichenden Messungen die gleiche sein, da der Temperaturkoeffizient der Leitfähigkeit sehr groß ist; er beträgt für 1° Temperatursteigerung im Mittel etwa 2·5%. Die Form des Gefäßes (nach Arrhenius) stellt Abb. 9 dar. Die im Querschnitt gezeichneten Elektroden (*e*) bestehen aus Blechen von platiniertem Platin, d. h. von Platin, auf dem durch Elektrolyse fein verteiltes Platinschwarz abgeschieden worden ist. Die Bleche sind durch Platindrähte mit Glasröhren verbunden, welche mit Quecksilber gefüllt sind. In das Quecksilber tauchen die Leitungsdrähte ein.

Der Widerstand des Elektrolyten im Widerstandsgefäß sei nun W_4. Sind dann W_1, W_2 und W_3 die Widerstände des Rheostaten und der durch den Kontakt *c* abgeteilten Strecken des Meßdrahtes, so ist W_4, also auch sein reziproker Wert, die Leitfähigkeit des eingeschalteten Elektrolyten bekannt. Man mißt allgemein die Widerstände in Ohm.

Bringt man nun nacheinander verschieden verdünnte Lösungen eines und desselben Elektrolyten zwischen die Elektroden, so erhält man eine Reihe von Leitfähigkeitswerten, die, nach steigenden Konzentrationen geordnet, gleichfalls ansteigen, wie das ja schon gesagt wurde. Man bezeichnet diese Werte als „spezifische Leitfähigkeiten", falls die Elektroden des Widerstandsgefäßes 1 cm voneinander entfernt sind und je 1 qcm Querschnitt haben. „Molekulare Leitfähigkeiten" nennt man dann die Quotienten aus den spezifischen Leitfähigkeiten und den zugehörigen Molengehalten des zwischen den Elektroden befindlichen Kubikzentimeters.

Von der Bedeutung dieser Werte kann man sich nach Ostwald folgendermaßen eine anschauliche Vorstellung machen: man stelle sich ein Widerstandsgefäß vor, dessen Elektroden in 1 cm Abstand voneinander stehen und so groß sind, daß von der Lösung, deren molekulare Leitfähigkeit man bestimmen will, gerade dasjenige Quantum zwischen ihnen Platz hat, in dem ein ganzes Mol enthalten ist. Die Leitfähigkeit dieses Quantums ist alsdann die molekulare.

Es zeigt sich nun, daß, wenn man die molekularen Leitfähigkeiten bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt, die gefundenen Werte im allgemeinen umso größer sind, je kleiner die Konzentrationen. Daraus geht hervor, daß eine und dieselbe Elektrolytmenge den Strom umso besser leitet, auf je mehr Lösungsmittel Wasser sie verteilt ist (Kohlrausch). Die folgende Tabelle[1]) gibt dafür einige Beispiele; in ihr sind die molekularen Leitfähigkeiten mit μ bezeichnet, und jeder μ-Wert ist mit einem Index versehen, welcher angibt, in

die folgenden Bemerkungen zur Methodik genauere Angaben bei Ostwald-Luther, Physikochemische Messungen.

[1]) Nach W. Ostwald, Grundriß d. allgem. Chemie 1899, 385.

wieviel Litern 1 Mol der betreffenden gelösten Substanz enthalten ist. Die Messungen sind bei 18° angestellt.

μ_v	KCl	$NaCl$	$LiCl$	
μ_1	98·2	74·4	63·2	
				19·7
μ_{10}	111·9	92·5	82·9	
				10·7
μ_{100}	122·5	102·8	93·6	
				4·9
μ_{1000}	127·6	107·8	98·5	
μ_{2000}	128·3	108·5	99·3	
μ_{5000}	129·1	109·2	100·2	2·2
μ_{10000}	129·5	109·7	100·7	

Theorie der elektrolytischen Dissoziation. Aus der Tabelle läßt sich ablesen, daß der Wert der molekularen Leitfähigkeit einem Maximum zustrebt, das bei Verdünnungen von 5—10000 Litern schon annähernd, bei unendlicher Verdünnung im Werte für μ_∞ vollständig erreicht wird; dieses Hinstreben auf ein Maximum zeigt sich am deutlichsten, wenn man das Abnehmen der Leitfähigkeitsdifferenzen bei gleichmäßig fortschreitender Verdünnung beachtet, wie es in der letzten Kolumne der Tabelle für die Leitfähigkeitswerte beim Lithiumchlorid angegeben ist. Zur Erklärung dieses Verhaltens stellte Arrhenius die Hypothese auf, daß nur ein bestimmter, mit dem Grad der Verdünnung zunehmender, „aktiver" Anteil eines Elektrolyten sich an der Stromleitung beteiligt, daß bei unendlicher Verdünnung aber die ganze Masse aktiv geworden ist, und darum die Elektrizität dann am besten den Elektrolyten passieren kann. Die Aktivierung solle durch Spaltung der gelösten Moleküle zustande kommen, aber ohne die Kraft des elektrischen Stroms, vielmehr durch eine schon vorausgehende, von selbst erfolgende Umwandlung der Stoffe bei ihrer Auflösung. Die Spaltungsprodukte seien die Leiter des elektrischen Stromes, die Ionen von Faraday. Diese Hypothese von dem Zerfall der Moleküle von scheinbar äußerst stabilen Verbindungen in Produkte, die nie ein Chemiker bis dahin in Händen gehabt hatte, und deren Existenz darum anfangs nur ganz wenigen einleuchtete, stützte kurze Zeit später Arrhenius[1] selbst, indem er ihr als weitere Basis die eben von van 't Hoff veröffentlichte Theorie der Lösungen gab, der sich gerade das Verhalten der Elektrolyte, der Salze, Säuren und Laugen bis dahin nicht hatte einfügen wollen; gerade die Abweichungen in deren Verhalten, welche in dem bis dahin rätselhaften van't Hoffschen Faktor ihren zahlenmäßigen Ausdruck gefunden hatten, klärte Arrhenius' Hypothese von

[1] Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 631 (1887).

der „elektrolytischen Dissoziation" auf, so daß sich das Anwendungsgebiet von van't Hoffs Gesetzen beträchtlich erweitern ließ.

Schon auf den vorausgehenden Seiten wurde gezeigt, wie sich das abnorme osmotische Verhalten der Salze, Säuren und Laugen durch die Voraussetzung einer Dissoziation erklären läßt; Arrhenius bewies, daß die Dissoziationsprodukte mit den Leitern der Elektrizität, mit den Ionen, identisch sind, daß „freie" Ionen präformiert, unabhängig von dem Durchgang eines Stromes, in einer Elektrolytlösung existieren. Sein Beweis war der folgende: aus dem van't Hoffschen Faktor i, der für eine Elektrolytlösung von der Verdünnung v Liter durch das Verhältnis von $\frac{\Delta_{\text{beob.}}}{\Delta_{\text{ber.}}}$ oder von $\frac{P_{\text{beob.}}}{P_{\text{ber.}}}$ (P = osmotischer Druck) gegeben ist, läßt sich der Dissoziationsgrad α berechnen:

$$\alpha = \frac{i-1}{n-1}.$$

Ist ferner bei der Verdünnung von v Litern der Bruchteil α_1 eines Mols aktiviert, also „elektrolytisch dissoziiert", in Ionen gespalten, bei der Verdünnung $v = \infty$ aber das ganze Mol, so müssen die Gleichungen gelten:

$$\mu_v = \alpha_1 \cdot \mu_\infty$$

und

$$\alpha_1 = \frac{\mu_v}{\mu_\infty}.$$

Ist nun der aktivierte Anteil des gelösten Stoffes derselbe wie sein dissoziierter Anteil, dann ist $\alpha = \alpha_1$. Es müssen dann also zwei völlig voneinander unabhängige Wege existieren, um α oder, was auf dasselbe hinauskommt, i zu berechnen. Führen beide Wege zu dem gleichen Endresultat, dann ist die Voraussetzung der Identität von Dissoziationsprodukten und Ionen zur Tatsache geworden.

Die folgende Tabelle[1]) enthält für eine Reihe von Lösungen je zwei Werte von i; der erste entspricht dem Verhältnis $\frac{\Delta_{\text{beob.}}}{\Delta_{\text{ber.}}}$, der zweite ist aus der Gleichung:

$$i = 1 + (n-1)\,\alpha = 1 + (n-1)\frac{\mu_v}{\mu_\infty}$$

berechnet.

---

[1]) Nach Nernst, Theoretische Chemie 7. Aufl. 1913, 389.

	n	c	i_1	i_2
Rohrzucker	0	0·3	1·08	1·00
KCl	2	0·14	1·93	1·86
$Mg(SO_4)$	2	0·38	1·20	1·35
$LiCl$	2	0·13	1·94	1·84
$Ca(NO_3)_2$	3	0·18	2·47	2·46

In der Tabelle bedeutet n die Zahl der Dissoziationsprodukte eines Moleküls, c die molekulare Konzentration, aus der v zu berechnen ist.

Wie man sieht, stimmen die Werte, der Voraussetzung entsprechend, recht gut überein. Bei der Auflösung in Wasser dissoziieren also die Elektrolytmoleküle in die Ionen, die unabhängig von der Zuleitung eines elektrischen Stromes frei existieren. Sie entstehen relativ um so reichlicher, je verdünnter die Lösung ist[1]. Aus ihrer Anwesenheit erklärt sich das abnorme osmotische Verhalten der Eletrolytlösungen.

Die Ionen als Elektrizitätsträger; Elektrolyse. Wenn das so ist, wenn die Ionen frei in der Lösung enthalten sind, ganz so wie irgendwelche anderen gelösten Stoffe, warum hat man sie dann nicht seit langem isoliert wie diese? Die Reindarstellung der Ionen sollte doch der einfachste Weg sein, sie nachzuweisen. Dies ist nun aber fast unmöglich[2] wegen derjenigen Eigenschaft, welche die Ionen einerseits, trotz aller Ähnlichkeit, von den Atomen und als Atome fungierenden Radikalen unterscheidet, und welche sie andererseits eben zu Ionen, zu Leitern der Elektrizität macht. Diese Eigenschaft ist die Ladung mit Elektrizität, die den Ionen anhaftet, bevor sie noch in ihrer Lösung mit einer der gewöhnlichen Elektrizitätsquellen in Berührung gekommen sind. Eine ganze Anzahl von Tatsachen spricht für die Existenz dieser Ladung. Hier sei zunächst nur eine Erscheinung erwähnt, die sich am besten durch ihre Annahme erklären läßt.

Leitet man durch eine Kette von der Zusammensetzung $Zn \mid ZnSO_4 \mid Zn$ einen Strom, so löst sich an der einen Elektrode Zink auf und scheidet sich an der anderen ab. Nach den älteren Anschauungen spaltet der elektrische Strom das Zinksulfat in einen positiven und einen negativen Anteil. An der Kathode scheidet sich das positive Zink ab, das negative SO_4 wandert zur Anode und löst dort Zink auf. Aber man muß erstens in Betracht ziehen, daß schon so minimale elektromotorische Kräfte ausreichen, um die Elektrolyse in Gang zu bringen, daß deren Fähigkeit zur Spaltung des Salzes zweifelhaft ist; man muß zweitens bedenken, daß der osmotische Druck der Lösung während des Stromdurchganges keine Änderung erfährt, die auf die Spaltung hindeutete; drittens — und das ist die Hauptsache — beginnt

[1]) Siehe indessen S. 72 Anm.

[2]) Siehe dazu: Ostwald u. Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 3, 120 (1889).

die Elektrolyse sofort, es scheidet sich sofort Zink ab, und löst sich sofort Zink auf. Wäre die frühere Ansicht richtig, so müßte das an der Kathode durch Spaltung entstandene SO_4 momentan die Strecke bis zur Anode durchwandern; tatsächlich ist die Fortbewegung der Anionen aber recht langsam, wie man am besten sehen kann, wenn man Elektrolyte elektrolysiert, welche gefärbte Anionen geben. Wenn man z. B. durch eine Ferrozyankaliumlösung, über die eine Kochsalzlösung geschichtet sein mag, von oben nach unten einen Strom hindurchschickt, so bewegen sich die gelben $FeCy_6$-Ionen nur sehr langsam nach oben zur Anode. Analog kann man die langsame Bewegung der Kationen etwa mit der Lösung irgendeines Kupfersalzes demonstrieren, die blau gefärbt ist durch die Cu-Ionen und von der Kathode anfangs getrennt sein mag durch irgendeine farblose Elektrolytlösung. Wenn also die Elektrolyse augenblicklich beginnt, so müssen auch von vornherein Kationen an der Kathode, Anionen an der Anode vorhanden sein, die Kationen von vornherein bereit, positive Elektrizität abzugeben, also positiv geladen, die Anionen negativ geladen. Nach dieser Vorstellung gestaltet sich der Prozeß der Elektrolyse von Zinksulfat folgendermaßen:

Abb. 10.
Schema der Elektrolyse nach Nernst.

Werden von einer Batterie aus zwei Zinkelektroden positiv und negativ geladen und in Zinksulfatlösung eingetaucht, so werden von der negativ geladenen Elektrode positiv geladene Zn-Ionen angezogen, sie geben ihre positive Ladung ab, so daß die Negativität der Elektrode vermindert wird, und neue Mengen negativer Elektrizität von der Batterie aus zufließen können, und die nun entladenen Zinkatome werden zu gewöhnlichem, metallischem Zink; die negativ geladenen SO_4-Ionen werden abgestoßen. Umgekehrt an der positiven Elektrode; da werden die negativen SO_4-Ionen angezogen, entladen sich und lösen Zink auf, die positiven Zn-Ionen werden abgestoßen. Auf die undissoziierten Moleküle wirkt gar keine Kraft. Das folgende Schema nach Nernst (Abb. 10) veranschaulicht die Vorgänge.

Elektroneutralität der Elektrolytlösungen. Wenn demnach die Ionen mit Elektrizität behaftete Atome oder Radikale sind, so erhebt sich die Frage, warum eine Elektrolytlösung von ihren elektrischen Eigenschaften im allgemeinen nichts merken läßt. Dafür sind zwei Gründe maßgebend, erstens die Art des Dissoziationsvorganges und zweitens die Größe der Ladung im Verhältnis zur Elektrolytmasse. Wenn ein Salz dissoziiert, so sind die von den Ionen getragenen Gesamtmengen positiver und negativer Elektrizität gleich groß, die Lösung ist also elektrisch neutral. Löst sich Kochsalz, so bilden sich freie positiv geladene Na-Ionen und negativ geladene Cl-Ionen. Erstere bezeichnen wir durch das Symbol $Na^{\cdot}$, letztere durch das Symbol Cl'. Die entgegengesetzten Ladungen zweier Ionen heben einander auf. Löst sich $CaCl_2$, so bildet sich eine bestimmte Anzahl positiv geladener

Ca-Ionen und die doppelte Anzahl negativ geladener *Cl*-Ionen. Auch bei diesem Vorgang bleibt die Lösung elektrisch neutral, folglich muß ein *Ca*-Ion doppelt soviel positive Ladung haben, als ein *Cl*-Ion negative. Der Dissoziationsvorgang ist daher ausgedrückt durch:

$$CaCl_2 = Ca^{\cdot\cdot} + 2\, Cl'.$$

Es gibt also ein- und mehrwertige Ionen in Bezug auf ihre Ladung.

Aus dem elektrischen Verhalten der Dissoziationsprodukte folgt nun unmittelbar das Faradaysche Gesetz, welches aussagt, daß beim Durchgang der gleichen Strommenge durch verschiedene galvanische Ketten chemisch äquivalente Mengen an den Elektroden abgeschieden werden. Denn an gleichen Elektrizitätsmengen haften äquivalente Mengen der Elemente.

Die Beträge positiver und negativer Elektrizität, die sich mit den Ionen bewegen, sind sehr groß, und das macht in zweiter Linie begreiflich, daß das Vorhandensein der freien Ionen nicht ohne weiteres nachweisbar ist. Mit einem Grammäquivalent von Ionen wandern nicht weniger als 96540 Coulomb, d. h. wenn ein Grammäqivalent an einer Elektrode zur Abscheidung gebracht werden soll, so müssen dazu 96540 Coulomb in Bewegung gesetzt werden. Wollte man also die *Zn*-Ionen in einer Zinksulfatlösung als solche von den SO_4-Ionen trennen, so brauchte es gewaltige Kräfte, um wägbare Mengen Zink gegen die Anziehungskraft der entgegengesetzt geladenen SO_4-Ionen aus der Lösung herauszuholen.

Elektrolytdiffusion. Dennoch gelingt es auf einem sehr einfachen Wege, sich von der Existenz der freien, mit Elektrizität behafteten Ionen Rechenschaft zu geben. Grenzt nämlich eine Elektrolytlösung an reines Wasser an, so ist fast stets in der Grenze das Vorhandensein einer elektromotorischen Kraft nachweisbar, welche nach Nernst[1]) auf einer minimalen Trennung der Kationen und der Anionen beruht. Denn Kationen und Anionen haben meistens, entsprechend einer verschiedenenen Beweglichkeit im Lösungsmittel (S. 63) ein verschieden großes Diffusionsbestreben; sei also etwa die Diffusionskonstante (S. 46) für das Kation größer als für das Anion, so wird ersteres in das reine Wasser vorauseilen und es positiv laden, während durch das Überwiegen der Anionen in der Lösung diese eine negative Ladung annimmt; es bildet sich an der Grenze von Lösungsmittel und Lösung eine sog. „elektrische Doppelschicht" (Helmholtz). Aber diese

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 613 (1888).

Trennung der entgegengesetzt geladenen Teilchen kann wegen der großen elektrostatischen Anziehungskräfte, welche bei einer ganz geringfügigen Trennung der Kationen und der Anionen schon auftreten, nie so weit gehen, daß ein analytischer Nachweis der vorausgeeilten Kationen gelingen könnte. Allein durch das Auftreten der elektromotorischen Kraft dokumentiert sich die Trennung.

Überführungszahlen und Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen. Wenn nun in einer bestimmten Zeit ein Grammäquivalent an den Elektroden zur Abscheidung gelangt, also sowohl an der Anode wie an der Kathode 96540 Coulomb durch die Grenze von Elektrolyt und Elektroden hindurchgehen, so müssen auch durch jeden Querschnitt des Elektrolyten in derselben Zeit 96540 Coulomb passieren. Während diese nun an den Elektroden bloß durch positive oder bloß durch negative Elektrizitätsmengen repräsentiert werden, gehen in einem Elektrolytquerschnitt x Coulomb als positive Ladung in einer Richtung, $96540 - x$ als negative Ladung in der entgegengesetzten Richtung. Ist die Beweglichkeit der positiven und negativen Ionen mit ihren Ladungen gleich groß, so gehen in der Zeiteinheit ebensoviele positive in der einen, wie negative in der anderen Richtung; ist das Verhältnis der Geschwindigkeiten aber, entsprechend einer verschieden starken Reibung am Lösungsmittel, etwa 1 : 7 für positive nnd negative, so passieren siebenmal mehr negative als positive den Querschnitt. Es fragt sich, inwiefern sich solch eine verschiedene Beweglichkeit der Ionen geltend machen könnte. Bleiben wir beim Verhältnis 1 : 7. Wenn wir uns in dem zwischen den Elektroden befindlichen Elektrolyten einen schmalen Raum um die Kathode durch einen Querschnitt abgegrenzt denken, so verschwindet in einer bestimmten Zeit durch den Transport von 96540 Coulomb 1 Grammäquivalent Kationen, und da dieselbe Anzahl von Coulomb auch durch den gedachten Querschnitt geht, indem $^7/_8$ davon als negative, $^1/_8$ als positive Elektrizität wandert, so kommt in den abgegrenzten Raum hinein nur $^1/_8$ Grammäquivalent Kationen, der Kationenverlust beträgt also $^7/_8$ Grammäquivalent; es wandern aber zu gleicher Zeit auch $^7/_8$ Anionen durch den Querschnitt heraus; es nimmt also die Gesamtkonzentration des Elektrolyten in dem bezeichneten Raum um $^7/_8$ Grammäquivalent ab. Denken wir uns einen ähnlichen Raum an der Anode, so führen die entsprechenden Überlegungen zu dem Schluß, daß dort bei demselben Verhältnis der Wanderungsgeschwindigkeiten 1 : 7 die Konzentration um $^1/_8$ Grammäquivalent sich verringern muß. Man braucht also nur nach Durchgang einer gewissen Strommenge die Lösung, welche die Elektroden umspült, zu analysieren, um in dem Verhältnis der zersetzten Mengen, in dem Verhältnis der zuerst von Hittorf[1]) studierten „Überführungszahlen" das Verhältnis der „Wanderungsgeschwindigkeiten" zu gewinnen. Setzen wir 96540 Coulomb $= 1\,F$, die durch sie zersetzte Elektrolytmenge gleich 1, die Wanderungsgeschwindigkeiten für Kationen u_1, für Anionen v_1 und die Überführungszahlen gleich n und $1 - n$, so bewegt sich beim Transport von $1\,F$ durch einen Querschnitt $F\frac{u_1}{u_1+v_1}$ in der einen, $F\frac{v_1}{u_1+v_1}$ in der anderen Richtung und es verhält sich:

$$n : (1-n) = F\frac{u_1}{u_1+v_1} : F\frac{v_1}{u_1+v_1} = u_1 : v_1.$$

[1]) Ostwalds Klassiker, Nr. 21 u. 23.

Bei entsprechenden Analysen hat man nun sehr verschiedene Konzentrationsänderungen um die Elektroden gefunden, die auf große Differenzen der Wanderungsgeschwindigkeiten hindeuten. Indessen allein aus dem Verhältnis der Überführungszahlen lassen sich Einzelwerte für u_1 und v_1 nicht herleiten. Zu solchen gelangt man aber mit Hilfe des Wertes für „μ_∞", der jetzt noch eine neue Bedeutung erhält. Die molekulare Leitfähigkeit bei unendlicher Verdünnung, also bei der Verdünnung, bei der der gelöste Elektrolyt vollständig dissoziiert ist, muß bestimmt sein durch die Wanderungsgeschwindigkeiten der Kationen und Anionen, es muß also sein:

$$\mu_\infty = k(u_1 + v_1) = u + v,$$

wenn u_1 und v_1 die absoluten Wanderungsgeschwindigkeiten bedeuten, u und v ihnen proportionale Werte, die molekularen Leitfähigkeiten der Kationen und Anionen oder die „elektrolytischen Beweglichkeiten", deren Summe die molekulare Leitfähigkeit des ganzen Eletrolyts ist, und k einen Proportionalitätsfaktor. Dann ist weiter, da:

$$\frac{n}{1-n} = \frac{u_1}{v_1} = \frac{ku_1}{kv_1} = \frac{u}{v} \quad \text{ist,}$$

$$u = n \cdot \mu_\infty$$

und:

$$v = (1-n)\,\mu_\infty .$$

Zu diesen in vieler Hinsicht auch für die Physiologie bedeutsamen Werten für u und v führte die Entdeckung Kohlrauschs, daß eben μ_∞ eine additive Größe ist, die sich bei binären Elektrolyten aus zwei Einzelwerten zusammensetzt (Gesetz von der unabhängigen Wanderung der Ionen). In der folgenden Tabelle[1]) sind die Werte von $\mu_\infty = u + v$ bei $t = 18^\circ$ für verschiedene Salze verzeichnet, und zwar stehen die Werte auf den Schnittpunkten der horizontalen und vertikalen Reihen, an deren Anfang die Kationen und Anionen der betreffenden Salze angegeben sind. Man sieht, wie die Differenz von zusammengehörigen Wertepaaren konstant ist, also die Differenz von KCl, $NaCl$ so groß wie die von KNO_3, $NaNO_3$, die von KNO_3, KOH so groß wie die von $NaNO_3$, $NaOH$. Daraus ergibt sich die Additivität der einzelnen Werte.

	K	Na	H	Ag
Cl	130·7	109·5	375·2	—
NO_3	125·4	104·2	372·0	115·9
OH	236·0	213·7	—	—
CH_3COO	99·8	77·6	—	88·2

Aus der Kombination der in der Tabelle verzeichneten Werte für μ_∞ mit den Überführungszahlen ergeben sich dann nach den eben abgeleiteten Gleichungen: $u = n \cdot \mu_\infty$ und $v = (1-n)\,\mu_\infty$ die Werte für u und v, die den absoluten Wanderungsgeschwindigkeiten proportionalen elektrolytischen Beweglichkeiten der Ionen bei 18° [nach Kohlrausch[2])]:

---

[1]) Nach Le Blanc, Lehrbuch der Elektrochemie, 1. Aufl., 66 (1896); umgerechnet auf die hier zugrunde gelegte Wiederstandseinheit (siehe S. 57).

[2]) Kohlrausch, Ber. d. Berliner Ak. **26,** 586 (1902) u. Zeitschr. f. Elektroch. **13,** 333 (1907).

u für H	= 318·0	v für OH	= 174·0
Li	= 33·4	F	= 46·6
Na	= 43·5	Cl	= 65·5
K	= 64·6	Br	= 67·0
Rb	= 67·5	J	= 66·5
Cs	= 68·0	NO_3	= 61·7
NH_4	= 64·4	CNS	= 56·6
Ag	= 54·3	ClO_3	= 55·0
$^1/_2\ Ba$	= 55	$^1/_2\ SO_4$	= 68
$^1/_2\ Sr$	= 51	$^1/_2\ C_2O_4$	= 63
$^1/_2\ Ca$	= 51		
$^1/_2\ Mg$	= 45		

Die Werte für die Geschwindigkeiten stehen vielfach zur Konstitution der Ionen in bestimmten Beziehungen, von denen hier nur die eine Beziehung zur Komplexität erwähnt sei; mit der Komplexität nimmt nämlich die Geschwindigkeit ab, erst rasch, dann langsamer[1]).

v für $HCOO$	= 47	bei $t = 18°$
CH_3COO	= 35	
C_2H_5COO	= 31	
C_3H_7COO	= 28	
C_4H_9COO	= 25·7	
$C_5H_{11}COO$	= 25	

Ostwalds Verdünnungsgesetz. Es wurde bereits (S. 58) gezeigt, daß die elektrolytische Dissoziation eine Reaktion ist, welche je nach dem Verdünnungsgrad des gelösten Elektrolyten mehr oder weniger vollständig verläuft; bei großen Verdünnungen ist die Aufspaltung der Moleküle in die Ionen praktisch vollkommen, bei geringen Verdünnungen bleiben die undissoziierten Moleküle in der Überzahl. Das Verhältnis zwischen Ionen und Molekülen bei den verschiedenen Konzentrationen ist im allgemeinen durch folgende Beziehung geregelt: Ist α der Dissoziationsgrad eines binären Elektrolyten, von dem 1 Mol in v Litern enthalten ist, ist also die Konzentration der Kationen wie die der Anionen $\frac{\alpha}{v}$, die Konzentration der neutralen Moleküle $\frac{1-\alpha}{v}$, so ist das Produkt aus den Ionenkonzentrationen, dividiert durch die Molekülkonzentration, eine Konstante, es ist also:

$$\frac{\frac{\alpha}{v} \cdot \frac{\alpha}{v}}{\frac{1-\alpha}{v}} = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} = k,$$

1) Siehe Bredig, Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 191 (1894).

oder:

$$\frac{\frac{\mu_v^2}{\mu_\infty^2}}{v\left(1-\frac{\mu_v}{\mu_\infty}\right)} = \frac{\mu_v^2}{\mu_\infty(\mu_\infty - \mu_v)\, v} = k.$$

Man bezeichnet diese Regel als das Ostwaldsche Verdünnungsgesetz[1]). Zu seiner Illustrierung diene die folgende Tabelle für die Dissoziation der Essigsäure; die Werte in der dritten Kolonne sind die Dissoziationsgrade, in Prozenten ausgedrückt:

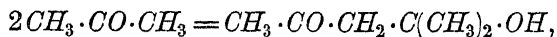
v	$\mu_\infty = 388$		$10^5 k$
	μ_v	$\frac{100\,\mu_v}{\mu_\infty}$	
16	6·5	1·67	1·77
32	9·2	2·38	1·82
64	12·9	3·33	1·79
128	18·1	4·68	1·79
256	25·4	6·56	1·80
512	34·3	9·14	1·80
1024	49·0	12·66	1·77

Das Massenwirkungsgesetz; reversible Reaktionen. Dieses Verdünnungsgesetz ist nun nur ein Spezialfall des viel allgemeiner gültigen, zuerst von Berthollet erkannten, dann von Guldberg und Waage formulierten Massenwirkungsgesetzes, welches besagt: Wenn zwei Stoffe bei bestimmter Temperatur miteinander in Berührung gebracht werden, so ist das, was sich ereignet, nicht bloß von den chemischen Eigenschaften der Stoffe bestimmt, die entweder dazu führen, daß die Stoffe sich miteinander verbinden, oder dazu, daß sie reaktionslos nebeneinander bestehen bleiben, sondern es kommt für die Wirkung auch noch auf die sogenannte „aktive Masse" der Stoffe oder, wie wir heute sagen, auf ihre Konzentration an. Denn es ist möglich, daß Stoffe bei einer Konzentration fast völlig gespalten werden oder auch sich miteinander verbinden, während bei einer anderen Konzentration große Bruchteile unverändert bleiben.

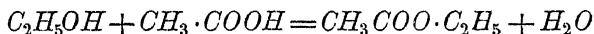
Greifen wir zur Veranschaulichung dessen gleich noch einmal auf die Verhältnisse bei den Elektrolyten zurück: eben die Variabilität des Dissoziationsgrades ist ein Beweis für den Einfluß der aktiven Masse; in den konzentrierten Lösungen bilden sich die undissoziierten Bestandteile aus den Ionen, in den verdünnten Lösungen geschieht es nicht. Bei den Nichtleitern liegt aber die Sache oft nicht anders; in konzen-

[1]) W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 36 u. 270 (1888) und **3**, 170 u. 418 (1889).

trierten Lösungen wandelt sich z. B. Aceton zu einem guten Teil in Diacetonalkohol um nach der Gleichung:

$$2\,CH_3\cdot CO\cdot CH_3 = CH_3\cdot CO\cdot CH_2\cdot C(CH_3)_2\cdot OH,$$

in verdünnten Lösungen geht die Reaktion dagegen kaum vor sich[1]). Allerdings ist auch häufig von diesem Einfluß der aktiven Masse auf den Umsatz nichts oder nur schwer etwas zu bemerken; wenn man z. B. auf Rohrzucker von beliebiger Konzentration Säure einwirken läßt, so wird er so gut wie total gespalten, und bringt man äquivalente Mengen von einem löslichen Bariumsalz und von Schwefelsäure bei beliebiger Konzentration zusammen, so fällt immer die gleiche Menge Bariumsulfat aus. Typisch äußert sich der Einfluß der aktiven Masse auf den Umsatz nur bei den „umkehrbaren" oder »reversiblen" Reaktionen, wie die genannte Umwandlung von Aceton in Diacetonalkohol eine ist. Denn gerade so, wie sich in konzentrierten Acetonlösungen Diacetonalkohol bildet, so bildet sich umgekehrt in den Lösungen des Alkohols Aceton. Ebenso liegen die Verhältnisse bei den Elektrolyten; denn wenn man eine äußerst verdünnte Essigsäurelösung, in der nur $H^{\cdot}$ und CH_3COO' enthalten sind, eindampft, so geht die früher bei der Auflösung erfolgte Dissoziation mehr und mehr zurück, und es bilden sich undissoziierte Moleküle $CH_3\cdot COOH$ neben den Ionen. Von welcher Seite des umkehrbaren Reaktionsprozesses man also ausgehen mag, es entstehen Gemische der verschiedenen sich miteinander umwandelnden Stoffe.

Reaktionsgeschwindigkeit und chemisches Gleichgewicht. Diese Gemische haben nun, wie gesagt, je nach der Konzentration der ursprünglich ins Reaktonssystem eingeführten Stoffe eine wechselnde Zusammensetzung, und es läßt sich in einigen Fällen von reversiblen Reaktionen gut verfolgen, wovon jedesmal die Zusammensetzung abhängt. Geht man z. B. von einem Gemisch von Äthylalkohol und Essigsäure aus, welche sich nach der Gleichung:

$$C_2H_5OH + CH_3\cdot COOH = CH_3COO\cdot C_2H_5 + H_2O$$

in Essigester und Wasser umwandeln, und mißt man die Geschwindigkeit der Reaktion[2]), so findet man, daß jeweils die Geschwindigkeit proportional ist der Konzentration der miteinander in Reaktion gebrachten Substanzen, es gilt also die Gleichung:

$$v_1 = k_1\cdot[C_2H_5OH]\cdot[CH_3COOH],$$

[1]) Koelichen, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 129 (1900).

[2]) Siehe hierzu Kap. 6.

wenn die Zeichen $[C_2H_5OH]$ und $[CH_3COOH]$ die Konzentrationen von Alkohol und Säure bedeuten. Die Tendenzen des Alkohols und der Säure, sich in Ester und Wasser zu verwandeln, sind also umso größer, je größer ihre Konzentration. Je mehr nun aber die Reaktion fortschreitet, je mehr sich also Ester und Wasser bilden, umso größer wird deren Tendenz, sich in Alkohol und Säure zurückzuverwandeln; denn die Reaktion, von welcher die Rede ist, ist reversibel. Der ersten Reaktion arbeitet also die zweite entgegen, die Geschwindigkeit v_1 wird also um eine Geschwindigkeit v_2 vermindert, welche wieder der jeweiligen Konzentration der reagierenden Substanzen proportional zu setzen ist, also:

$$v_2 = k_2 \cdot [CH_3COO \cdot C_2H_5] \cdot [H_2O].$$

Die Totalgeschwindigkeit in dem System ist also in jedem Moment:

$$v_1 - v_2 = k_1 \cdot [C_2H_5OH] \cdot [CH_3COOH] - k_2[CH_3COO \cdot C_2H_5] \cdot [H_2O],$$

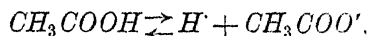
und da nun fortwährend v_1 ab-, v_2 zunimmt, so muß ein Augenblick eintreten, in dem $v_1 = v_2$ geworden ist; dann steht der Umwandlungsvorgang still, es ist ein chemisches Gleichgewicht eingetreten, welches durch die Gleichung charakterisiert ist:

$$k_1 \cdot [C_2H_5OH] \cdot [CH_3 \cdot COOH] = k_2[CH_3COO \cdot C_2H_5] \cdot [H_2O].$$

oder:

$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{[CH_3COO \cdot C_2H_5] \cdot [H_2O]}{[C_2H_5OH] \cdot [CH_3COOH]}.$$

Diese Gleichung besagt, daß in einem stabilen Gemisch von Alkohol, Essigsäure, Essigester und Wasser stets ein ganz bestimmtes Verhältnis zwischen Alkohol und Säure einer-, Ester und Wasser andererseits bestehen muß. Die einzelnen Konzentrationswerte können dabei natürlich, je nach dem Mengenverhätnis der ursprünglich zur Reaktion zusammengebrachten Stoffe, sehr verschieden sein.

Ganz entsprechend gilt für den vorher erwähnten reversiblen Vorgang der Essigsäuredissoziation:

$$CH_3COOH \rightleftarrows H^{\cdot} + CH_3COO'.$$

daß im Gleichgewicht die Spaltung der Essigsäure in ihre beiden Ionen und ihre Bildung aus den Ionen einander die Wage halten, es ist dann also:

$$k_1 \cdot [CH_3COOH] = k_2 \cdot [H^{\cdot}] \cdot [CH_2COO'].$$

oder:

$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{[H^{\cdot}] \cdot [CH_3COO']}{[CH_3COOH]}.$$

Diese letzte Gleichung ist aber nichts anderes als ein Beispiel für das vorher genannte **Ostwald**sche Verdünnungsgesetz. Denn wenn man

beachtet, daß die Konzentrationen $[H^{\cdot}]$ und $[CH_3COO']$ einander gleich sind, und daß nach Seite 65 die Ionenkonzentration durch den Wert $\frac{\alpha}{v}$, die Molekülkonzentration durch den Wert $\frac{1-\alpha}{v}$ auszudrücken ist, so ergibt sich ohne weiteres die frühere Formulierung des Ostwaldschen Gesetzes. So ist also dieses der mathematische Ausdruck für ein chemisches Gleichgewicht, welches aus der Äquilibrierung zweier einander entgegenwirkender Reaktionen resultiert.

Allgemeinster Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes. Derartige Gleichgewichte zwischen beliebig vielen Stoffen lassen sich nun ganz allgemein folgendermaßen formulieren:

$$K = \frac{c_a^{n_a} \cdot c_b^{n_b} \cdot c_c^{n_c} \ldots}{c_1^{n_1} \cdot c_2^{n_2} \cdot c_3^{n_3} \ldots},$$

wobei $c_1 c_2 c_3 \ldots$ die Konzentrationen der beim Ablauf einer reversiblen Reaktion in der einen Richtung verschwindenden, $c_a c_b c_c \ldots$ die Konzentrationen der bei der Umkehrung der Reaktion verschwindenden Molekülsorten, $n_1 n_2 n_3 \ldots$ und $n_a n_b n_c \ldots$ die Molekülzahl jedes Stoffes, mit welcher er sich nach der Reaktionsgleichung an der Reaktion beteiligt, und K die sogenannte Gleichgewichtskonstante bedeutet.

Diese Formel von Guldberg und Waage — die sogenannte Gleichung der Reaktionsisotherme, wie Nernst sie wegen ihrer Geltung für eine bestimmte Temperatur zum Unterschied von der Reaktionsisochore, der Formel für die Abhängigkeit des Gleichgewichts von der Temperatur (siehe Kap. 6), genannt hat — ist der allgemeinste Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes; denn sie definiert, bis zu welchem Grade eine Reaktion, in welche die reagierenden Substanzen mit wechselnden aktiven Massen eintreten können, vor sich gehen kann, nämlich so weit, bis das Verhältnis der aktiven Massen von reagierenden Stoffen und Reaktionsprodukten ein bestimmtes, jeweilig charakteristisches geworden ist. Dieses Gesetz für die Ruhezustände in chemischen Systemen, für die chemische Statik, gilt aber nicht, wie es bis hierher scheinen konnte, allein für die reversiblen Reaktionen, sondern auch für die sogenannten „irreversiblen", wie die vorher genannte Spaltung des Rohrzuckers durch Säure eine ist, bei denen der chemische Vorgang stets, bei allen Konzentrationen gleichartig, nämlich vollständig und einsinnig verläuft, und bei denen sich scheinbar kein Gleichgewicht zwischen reagierenden Substanzen und Reaktionsprodukten herstellt. Aber wenn auch bei den irreversiblen Reaktionen die Ausgangsstoffe praktisch völlig verschwinden, so kann man doch den Endzustand mit der Guldberg-Waageschen Formel darstellen, wenn man $c_1 c_2 c_3$ als unendlich klein, als jenseits der analytischen Nachweisbarkeit ansetzt, $c_a c_b c_c$ aber im Verhältnis dazu unendlich groß, so daß auch die Gleichgewichtskonstante K für die irreversiblen Reaktionen unendlich groß wird. Man hat aber sogar ein Recht zu der Formulierung, da schon jetzt alle Übergänge zwischen reversiblen und irreversiblen Gleichgewichten existieren, und wir es als bloßen Mangel unserer analytischen Methoden ansehen dürfen, wenn wir nach Ablauf mancher typischen irreversiblen Reaktion den unzersetzt bleibenden Rest des Ausgangsmaterials, die $c_1 c_2 c_3 \ldots$, nicht wirklich nachweisen können. Aber es sei daran erinnert, daß dies in anderen Fällen auch wirklich gelingt. Silber wird aus einer Silbersalzlösung

nicht völlig durch Chlorionen ausgefällt, wie der Analytiker annimmt, sondern nachweisliche Spuren bleiben in Lösung (s. S. 114); ebenso ist es etwa mit dem Quecksilber, das man als HgO mit $NaOH$ vollständig auszufällen meint. Im Prinzip geht also keine einzige Reaktion vollständig zu Ende, und im Prinzip ist jede Reaktion reversibel. Dies bedeutet nichts anderes — und das ist für unsere späteren Betrachtungen von großer Wichtigkeit — als daß im Prinzip jede Synthese aus den Spaltungsprodukten von selbst erfolgen muß.

Elektrolytgleichgewichte; die Stärke von Säuren und Basen. Wir wollen nun zu den speziellen Anwendungen des Massenwirkungsgesetzes auf die Elektrolytlösungen zurückkehren, d. h. also zu dem besonderen Fall der Elektrolytgleichgewichte, für welchen das bereits erwähnte und aus der Guldberg-Waageschen Formel abgeleitete Verdünnungsgesetz von Ostwald:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$$

gilt. Die Gleichgewichtskonstante k führt hier gewöhnlich den Namen Dissoziationskonstante.

Ich beginne mit den Säuren und Basen, welche als häufige Bestandteile der Organismen von besonderem Interesse sind. Je nach ihrer Mitwirkung bei den chemischen Prozessen unterscheidet man seit langem starke und schwache Säuren und Basen; zu den ersteren zählen vor allem die Mineralsäuren und Minerallaugen, zu den letzteren die meisten organischen Säuren und Basen. Fragt man nach der Differenz ihrer Wirksamkeit, so bezieht sich diese mehr auf die Intensität, als auf die Quantität. Denn vielfach leisten die schwachen Säuren etwa dasselbe wie die starken, bewirken z. B. die Aufspaltung komplexer Kohlehydrate in einfache oder fällen Kolloide; nur wirken die letzteren intensiver, d. h. schneller. Darum kommt dann, wenn schon derjenige Vorgang, an welchem die schwachen Säuren beteiligt sind, mit enormer Geschwindigkeit verläuft, eine Differenz in der Wirkung gegenüber der Wirkung der starken Säuren überhaupt nicht zum Ausdruck. Das gilt z. B. für die gegenseitige Neutralisation von Säuren und Basen, welche, wie alle Reaktionen von Ionen miteinander, unmessbar schnell vor sich geht. In diesem Fall zeigt sich gerade, daß der Quantität der Wirkung nach zwischen den schwachen und starken Säuren oder Basen im allgemeinen keine Differenz existiert; ein bestimmte Menge Natronlauge wird ja gerade so gut von Salzsäure, wie von dem äquivalenten Quantum Buttersäure neutralisiert. Ich komme auf diesen Neutralisationsprozeß später noch genauer zu sprechen. Hier erhebt sich nur zunächst die Frage, durch welche Eigenschaft die Stärke und Schwäche der Säuren und Basen nun am besten zu definieren ist.

Ostwald zeigte, daß die Größe der Dissoziationskonstante, oder — wie er sie wegen ihrer Beziehung zur Wirksamkeit nannte — der Affinitätskonstante entscheidet. Die folgende Tabelle enthält eine Reihe von Affinitätskonstanten organischer Säuren, aus Leitfähigkeitmessungen nach der Formel des Verdünnungsgesetzes berechnet. In genau dieselbe Reihenfolge ordnen sich diese Säuren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Geschwindigkeit der Spaltung von Rohrzucker oder der Spaltung von Methylacetat u. a.[1]):

Trichloressigsäure	$k = 1{\cdot}21$ $(t = 25^0)$	Benzoesäure	0·00006
Dichloressigsäure	0·0514	β-Oxybuttersäure[2])	0·000038
Monochloressigsäure	0·00155	Essigsäure	0·000018
Salizylsäure	0·001	Buttersäure	0·0000149
Ameisensäure	0·000214	Kapronsäure	0·0000145
Milchsäure	0·000138		

Entsprechend der Formel $k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$ besagen diese k-Werte natürlich, daß für gleiche Verdünnungen v die Dissoziationsgrade α der Stärke der Säuren parallel laufen. Eine Säure wirkt also umso intensiver, je stärker sie dissoziiert ist, und da nun alle Säuren durch die aus ihren Molekülen abspaltbaren Wasserstoffionen charakterisiert sind, so kann man auch sagen: die Stärke einer Säurelösung von der Verdünnung v ist durch ihren Gehalt an $H^{\cdot}$ bestimmt.

Aus der Formel:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$$

ergibt sich aber auch ohne weiteres, daß man von einer bestimmten spezifischen Stärke der Säuren nur bei gewissen endlichen Verdünnungen reden kann; denn bei unendlichen Verdünnungen, bei denen also kv unendlich wird, muß auch $\frac{\alpha^2}{1-\alpha}$ unendlich werden; da aber α selbst ein endlicher Wert ist, so ist $\frac{\alpha^2}{1-\alpha}$ nur dann unendlich, wenn $\alpha = 1$, d. h. die Dissoziation vollständig wird.

Also bei unendlichen Verdünnungen sind alle Moleküle dissoziiert, demnach in äquivalenten Säuremengen gleich viel H-Ionen vorhanden, deren Menge die Stärke der Säuren bestimmt; bei $v = \infty$ sind also alle Säuren gleich stark.

---

[1]) Eine vollständige Zusammenstellung der Dissoziationskonstanten von Säuren findet man bei Lundén, Affinitätsmessungen an schwachen Säuren und Basen. Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge Bd. **14,** 1908, S. 81 ff.

[2]) Nach Michaelis u. Garmendia, Biochem. Zeitschr. **67,** 193 (1914).

Dieser Zustand der praktisch völligen Dissoziation ist bei den starken und schwachen Säuren sehr verschieden leicht zu erreichen. Während z. B. die starke Chlorwasserstoffsäure in einer Konzentration von 1 Mol auf 32 Liter schon zu 97% dissoziiert ist, sind von einer ebenso verdünnten Essigsäure erst 2·4% dissoziiert. Will man also das Gebiet der praktisch vollständigen Dissoziation bei der Chlorwasserstoffsäure erreichen, so genügt schon eine Verdünnung von 1 Mol auf ein paar Hundert Liter, bei $v = 500$ bis 1000 wird also schon $\alpha = \frac{\mu}{\mu_\infty} = 1$. Bei einer schwachen Säure wird dieser Grenzzustand $\frac{\mu}{\mu_\infty} = 1$ aber erst bei einer vieltausendfachen Verdünnung erreicht. Man könnte daher wohl fragen, auf welche Weise die vorher genannten genauen Werte für die Affinitätskonstanten der schwachen Säure gemessen sind, da ihre Berechnung nach der Ostwaldschen Gleichung:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} = \frac{\mu_v^2}{\mu_\infty(\mu_\infty - \mu_v)v}$$

doch einerseits die Kenntnis von μ_∞ voraussetzt, andererseits die Leitfähigkeitsmessung lange nicht genau genug ist, um bei einer Verdünnung von 1 Mol Säure auf viele Tausend Liter die Leitfähigkeit des winzigen, dann zwischen die Elektroden des Arrheniusschen Widerstandsgefäßes eingeschlossenen Molenbruchteils genügend genau zu bestimmen. Hier hat ein Kunstgriff zum Ziel geführt. Die schwachen Säuren sind nämlich selbst zwar schwach dissoziert, ihre Salze aber meistens stark. Bestimmt man nun etwa für Natriumacetat μ_∞, so erhält man (nach S. 64) $\mu_\infty = u_{Na} + v_{CH_3COO}$; für die Säure wäre die entsprechende Beziehung $\mu_\infty = u_H + v_{CH_3COO}$. Da die Wanderungsgeschwindigkeiten für $Na^\cdot$ und $H^\cdot$ aus anderen Messungen bekannt, μ_∞ des Azetats meßbar, also auch die Wanderungsgeschwindigkeit des Acetions bekannt ist, so läßt sich schließlich auch μ_∞ für die freie Essigsäure berechnen, und mit Hilfe dieses indirekt gefundenen Wertes k bestimmen.

Fragt man nun weiter noch nach dem Verhältnis der Stärke der schwachen organischen Säuren, für welche allein bisher Zahlenwerte angegeben wurden, zu der Stärke der starken Mineralsäuren, so ergibt sich, daß sich dieses Verhältnis nicht genau ziffernmäßig durch Dissoziationskonstanten belegen läßt. Für alle sogenannten starken Elektrolyte, d. h. für alle weitgehend dissoziierten Elektrolyte — und dazu zählen die meisten anorganischen Salze, Säuren und Laugen — gilt nämlich das Ostwaldsche Verdünnungsgesetz nicht oder vielmehr nur unbefriedigend[1].

---

[1]) Nach neuerdings entwickelten Anschauungen hat die Verdünnung sogar gar keinen Einfluß auf die Dissoziation der starken Elektrolyte, sondern diese sind unter allen Umständen vollständig dissoziiert. Eine unvollständige Dissoziation wird bei größeren Konzentrationen nur dadurch vorgetäuscht, daß die von den Ionen ausgeübten elektrostatischen Kräften sowohl den osmotischen Druck als auch die Leitfähigkeit beeinträchtigen. (Siehe dazu Milner, Philos. Mag. (6) **23**, 551 (1912); (6) **25**, 743 (1913); P. Hertz, Ann. d. Physik (4) **37**, 1 (1912) und besonders Bjerrum, Zeitschr. f. Elektrochem. 1918, 321 und Zeitschr. f. anorg. Chem. **109**, 275 (1920). Auf diese neuere Anschauung sei aber hier nur beiläufig verwiesen, ohne daß Konsequenzen daraus gezogen werden.

Man kann daher die Stärken der schwachen und starken Säuren nur annäherungsweise miteinander vergleichen, indem man etwa die Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion durch äquivalente Säuremengen zum Maßstab nimmt. Man erhält alsdann nach Ostwald[1]) folgende Abstufung:

Salzsäure	= 1·000	Dichloressigsäure	= 0·271
Salpetersäure	= 1·000	Monochloressigsäure	= 0·0484
Schwefelsäure	= 0·536	Ameisensäure	= 0·0154
Trichloressigsäure	= 0·754	Essigsäure	= 0·0040

Schwächste Säuren und Basen. Schließlich erwähne ich noch die Dissoziationskonstanten einiger schwächster Säuren, welche als normale Komponenten des Körpers oder als toxische Stoffe ein besonderes Interesse haben[2]).

Kohlensäure ($H^{\cdot}HCO_3'$)[3])	$k = 4{\cdot}4 \,.\, 10^{-7}$ ($t = 18^{\circ}$)
Schwefelwasserstoff ($H^{\cdot}HS'$)	$5{\cdot}7 \,.\, 10^{-8}$
Cyanwasserstoff ($H^{\cdot}CN'$)	$4{\cdot}7 \,.\, 10^{-10}$
Borsäure ($H^{\cdot}H_2BO_3'$)	$5{\cdot}8 \,.\, 10^{-10}$
Phenol ($H^{\cdot}C_6H_5O'$)	$6 \,.\, 10^{-11}$
Glukose ($H^{\cdot}C_6H_{11}O_6'$)	$6{\cdot}6 \,.\, 10^{-13}$
Fruktose	$8{\cdot}8 \,.\, 10^{-13}$

---

[1]) Tabelle aus Nernst, Theoret. Chemie, 7. Aufl., S. 583 (1913).

[2]) Nach Lundén, l. c. Ferner Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **49,** 232 (1913), und **67,** 182 (1914). F. Auerbach u. Pick, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte **38,** 243 (1911).

[3]) Der angegebene Wert für die Kohlensäure entspricht ihrer scheinbaren Dissoziationskonstante $k = \frac{[H^{\cdot}] \,.\, [HCO_3']}{[CO_2]}$, und nicht der wahren Konstanten $k_1 = \frac{[H^{\cdot}] \,.\, [HCO_3']}{[H_2CO_3]}$. Leitet man CO_2-Gas in Wasser, so wandelt sich dieses zum Teil in H_2CO_3 um, entsprechend der Gleichung $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$. Das Gleichgewicht dieser Reaktion ist auszudrücken durch die Gleichung $k_2 = \frac{[H_2CO_3]}{[CO_2] \,.\, [H_2O]}$ oder $k_3 = \frac{[H_2CO_3]}{[CO_2]}$, da $[H_2O]$ wegen seines großen Überschusses praktisch als konstant anzusehen ist. k_3 hat aber einen sehr kleinen Wert, da die Umsetzung von CO_2 und H_2O in H_2CO_3 sich nur zum kleinsten Teil vollzieht. Führen wir daher die zweite Gleichung durch Einsetzen für $[H_2CO_3]$ über in $k_1 k_3 = k = \frac{[H^{\cdot}] \,.\, [HCO_3']}{[CO_2]}$, also in die erste Gleichung, so ist klar, daß die scheinbare Dissoziationskonstante einen viel niedrigeren Wert haben wird als die wahre. Von Thiel und Pusch ist auf besonderen Wegen die wahre Konstante der Kohlensäure zu $7{\cdot}4 \,.\, 10^{-4}$ bestimmt worden (Thiel und Strohecker, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **47,** 945, 1914; Pusch, Zeitschr. f. Elektrochem. **22,** 206, 1916). Die Kohlensäure ist danach also eine ziemlich starke Säure, stärker als Milchsäure (S. 71), und da die Reaktion: $H_2CO_3 \rightleftarrows H_2O + CO_2$ ziemlich langsam verläuft, so dürfte dies bei physiologischen Betrachtungen in solchen Fällen zu beachten sein, in denen das erste Entstehen von H_2CO_3 im Stoffwechsel von Bedeutung ist.

Über die Dissoziation der Kohlensäure und ihrer Salze siehe im übrigen S. 78 u. 81.

Arabinose ($H^{\cdot}C_5H_9O_5'$)	$3{\cdot}7 \,.\, 10^{-13}$
Saccharose ($H^{\cdot}C_{12}H_{21}O_{11}'$)	$2{\cdot}4 \,.\, 10^{-13}$
Maltose	$18{\cdot}0 \,.\, 10^{-13}$
Laktose	$6{\cdot}0 \,.\, 10^{-13}$
Glyzerin	$0{\cdot}7 \,.\, 10^{-14}$
Mannit	$3{\cdot}4 \,.\, 10^{-14}$

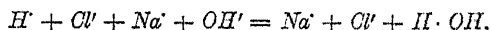
Auf die Dissoziationsverhältnisse der im Organismus verbreiteten und wichtigen Aminosäuren komme ich später (S. 95) zu sprechen.

Durchaus analog den Säuren verhalten sich die Basen. Auch ihre Stärke richtet sich nach dem Dissoziationsgrad ihrer äquivalenten Lösungen, und da sie sämtlich durch das Abdissoziieren von Hydroxylionen charakterisiert sind, so gilt der Satz, daß die Stärke einer Basenlösung von bestimmter Konzentration durch ihren Gehalt an OH' definiert ist. Für einige schwache Basen, welche dem Verdünnungsgesetz folgen und ein physiologisches oder pharmakologisches Interesse beanspruchen, gebe ich als Maß der Stärke die Dissoziationskonstanten[1]):

Piperidin	$1{\cdot}6 \,.\, 10^{-3}$ ($t = 25^{\circ}$)
Dimethylamin	$7{\cdot}4 \,.\, 10^{-4}$
Methylamin	$5{\cdot}0 \,.\, 10^{-4}$
Trimethylamin	$7{\cdot}5 \,.\, 10^{-5}$
Ammoniak	$1{\cdot}87 \,.\, 10^{-5}$ (bei $t = 37^{\circ}$ $1{\cdot}96 \,.\, 10^{-5}$)
Pyridin	$2{\cdot}3 \,.\, 10^{-9}$
Anilin	$4{\cdot}6 \,.\, 10^{-10}$
Harnstoff	$1{\cdot}5 \,.\, 10^{-14}$

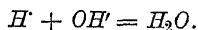
Von der Stärke einiger weiterer organischer Basen wird später noch die Rede sein (s. Kap. 8). —

Der Neutralisationsvorgang. Ich komme nun auf die vorher nur gestreifte Frage zurück, wie es im Hinblick auf die ungemein verschiedenen Dissoziationsverhältnisse der Säuren und Basen zu erklären ist, daß der Neutralisationsvorgang, bei welchem Säuren und Basen miteinander reagieren, indem der Säurewasserstoff und das Basenhydroxyl sich vereinigen, von der Verschiedenheit der Stärken im allgemeinen gar nichts merken läßt, wie es kommt, daß eine schwache Säure zu ihrer Neutralisation ebenso viel Lauge braucht, wie die äquivalente Menge einer starken Säure. Neutralisiert man eine stark verdünnte starke Säure mit einer stark verdünnten starken Lauge, z. B. Salzsäure mit Natronlauge, so ist der chemische Vorgang durch die Gleichung dargestellt:

$$H^{\cdot} + Cl' + Na^{\cdot} + OH' = Na^{\cdot} + Cl' + H \cdot OH.$$

Die Natrium- und Chlorionen beteiligen sich also gar nicht an der Reaktion; die ganze Neutralisation besteht in dem Verschwinden von $H^{\cdot}$ und OH' durch ihre Vereinigung zu Wasser. Der Neutralisationsvorgang ist also bei allen starken Säuren und Laugen in starker Verdünnung ganz der gleiche, nämlich, ganz unab-

[1]) Lundén, l. c.

hängig von der Anwesenheit des Säureanions und des Laugenkations, besteht er lediglich in der Reaktion:

$$H^{\cdot} + OH' = H_2O.$$

Es entsteht also bei dieser Neutralisation in verdünnter Lösung auch gar kein Salz, sondern das Salz bildet sich nur, wenn man die neutrale Lösung eindampft.

Wenn man dagegen eine schwache Säure mit einer starken Lauge, etwa Essigsäure mit Natronlauge neutralisiert, so vereinigen sich zwar auch da zunächst nur die freien *H*- und *OH*-Ionen zu Wasser, aber mit dem Verschwinden der *H*-Ionen wird zugleich ein bis dahin bestehendes Gleichgewicht zwischen ihnen und den undissoziierten Essigsäuremolekülen, das durch die Gleichung:

$$\frac{[H^{\cdot}]\,.\,[CH_3COO']}{[CH_3COOH]} = k$$

definiert war, gestört, und es entstehen auf Kosten der undissoziierten Moleküle neue *H*-Ionen. Diese werden wieder von dem Hydroxyl fortgefangen, neue werden nachgebildet und so fort, bis die letzte Spur Essigsäure dissoziiert oder die letzte Spur Lauge verbraucht ist. Ging man aus von je 1 Mol Säure und Lauge, so verbindet sich also auch hier schließlich 1 Grammion OH' mit 1 Grammion $H^{\cdot}$, nur war ein Teil des letzteren anfangs nur „potentiell" vorhanden und ist erst allmählich „aktuell" geworden (Ostwald). Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß das Titrationsverfahren keinerlei sicheren Aufschluß über den $H^{\cdot}$- oder OH'-Gehalt einer Lösung zu geben vermag. Dieses Fazit ist für spätere Erörterungen von Bedeutung.

In jeder Beziehung unmerklich ist übrigens die Aufspaltung der Essigsäuremoleküle oder der einer anderen schwachen Säure bei der Neutralisation natürlich nicht: Wenn man 1 Mol einer beliebigen starken Säure mit 1 Mol einer beliebigen starken Lauge bei ungefähr 20° in ziemlich verdünnter Lösung neutralisiert, so wird dabei stets die gleiche Wärmemenge von etwa 13700 Kalorien frei, wie die folgende Tabelle nach Thomsen zeigt:

$HCl + NaOH$	13700 Kal.
$HBr + NaOH$	13700 „
$HNO_3 + NaOH$	13700 „
$HCl + LiOH$	13800 „
$HCl + KOH$	13700 „

Das erklärt sich einfach so, daß hier immer genau der gleiche chemische Prozeß sich abspielt, nichts weiter als: $H^{\cdot} + OH' = H_2O$.

Anders bei der Neutralisation einer schwachen Säure mit einer starken Lauge. Die „Neutralisationswärme" von Essigsäure und Natronlauge beträgt z. B. bloß 13400 Kal. Das liegt daran, daß 300 Kal. zur Aufspaltung der undissoziierten Essigsäure in ihre Ionen verbraucht werden, 300 Kal. sind also „Dissoziationswärme". In anderen Fällen ist der Dissoziationsprozeß ein exothermer Vorgang, also mit Abgabe von Wärme verbunden (s. Kap. 6). Neutralisiert man z. B. die schwache Flußsäure, *HFl*, mit Natronlauge, so werden 16270 Kal. frei, weil zu der Bildungswärme des Wassers aus seinen Ionen, zu den 13700 Kal. noch 2570 Kal. hinzukommen, die von der Aufspaltung der Flußsäure in ihre Ionen herrühren.

Dissoziationsgleichgewichte bei Salzen. Betrachten wir nun noch die Gleichgewichte bei den Salzen. Auch hier ist die Geltung der

Guldberg-Waageschen Formel durch den Nachweis von Gleichgewichtsverschiebungen am einfachsten zu demonstrieren. Zum Beispiel wasserfreies Kuprichlorid ist eine gelbe Verbindung, seine konzentrierte wässerige Lösung ist gelbgrün, die verdünnte blau wie alle verdünnten Kupfersalzlösungen, d. h. Lösungen, die $Cu^{\cdot\cdot}$ enthalten; man kann also annehmen: die $CuCl_2$-Moleküle sind gelb, die Cu-Ionen blau, die konzentrierte $CuCl_2$-Lösung gelbgrün wegen der substraktiven Mischung von Blau und Gelb, die verdünnte Lösung blau wegen der vollständigen Dissoziation des Salzes. Diese Annahme läßt sich folgendermaßen stützen: Geht man von der konzentrierten Lösung aus und fügt zu ihr Cl' in Form von HCl hinzu, so wird das Gleichgewicht $K = \frac{[Cu^{\cdot\cdot}] \cdot [Cl']^2}{[CuCl_2]}$ nach den undissoziierten $CuCl_2$-Molekülen hin verschoben, und die Lösung färbt sich gelb. Fängt man umgekehrt die Cl-Ionen aus der Lösung weg, indem man etwa $Hg^{\cdot\cdot}$ in Form des stark dissoziierten $Hg(NO_3)_2$ zufügt, das sich mit Cl' zu dem kaum dissoziierten $HgCl_2$ verbindet, so färbt sich die Lösung mehr blau, weil das Gleichgewicht nun nach den Dissoziationsprodukten hin verschoben wird.

Dissoziation schwacher Säuren oder Basen in Gegenwart ihrer Salze. Wir werden später sehen, daß es für viele physiologische Versuche von Bedeutung ist, Lösungen von sehr geringer, aber bestimmter Wasserstoffionenkonzentration herzustellen. Dies geschieht am besten durch Mischen einer schwachen Säure oder Base mit einem ihrer Salze[1]. Fügen wir z. B. zu einer Essigsäurelösung von der Konzentration c_1 Natriumazetat in der Konzentration c_2. Auch jetzt wird das Dissoziationsgleichgewicht der Essigsäure durch die Gleichung:

$$\frac{[CH_3 \cdot COO'] \cdot [H^{\cdot}]}{[CH_3 \cdot COOH]} = k = 1{,}8 \cdot 10^{-5} \text{ (siehe S. 71)}$$

definiert sein. Da nun bei Gegenwart ihrer Salze die Dissoziation der schwachen Essigsäure praktisch als vollständig zurückgedrängt gelten kann, so ist $[CH_3COOH] = c_1$, und da das Natriumazetat, wenigstens in einigermaßen verdünnter Lösung, praktisch als vollständig dissoziiert anzusehen ist (s. S. 72), so ist $[CH_3COO'] = c_2$. Demnach ist:

[1] Fels (nach Nernst), Zeitschr. f. Elektrochem. 1904, 208; v. Szily siehe Friedenthal, Zeitschr. f. Elektrochemie 1904, 113. Ferner: Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21,** 131 (1909) und L. Michaelis in Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden III (2), 1337 (1910); Sörensen, Ergebnisse der Physiologie **12,** 393 (1912).

$$[H^\cdot] = \frac{1{\cdot}8 \,.\, 10^{-5} \,.\, c_1}{c_2},$$

$[H^\cdot]$ ist also in Essigsäure-Azetatgemischen einfach durch das Verhältnis von Essigsäure zu Natriumazetat normiert, und die folgende Tabelle zeigt, was für $H^\cdot$-Konzentrationen bei geeigneter Mischung resultieren können:

$\frac{\text{Essigsäure}}{\textit{Na}\text{-Azetat}}$	$[H^\cdot]$
$^{32}/_1$	$5{\cdot}76 \,.\, 10^{-4}$
$^{16}/_1$	$2{\cdot}88 \,.\, 10^{-4}$
$^{8}/_1$	$1{\cdot}44 \,.\, 10^{-4}$
$^{4}/_1$	$0{\cdot}72 \,.\, 10^{-4}$
$^{2}/_1$	$0{\cdot}36 \,.\, 10^{-4}$
$^{1}/_1$	$1{\cdot}80 \,.\, 10^{-5}$
$^{1}/_2$	$0{\cdot}90 \,.\, 10^{-5}$
$^{1}/_4$	$0{\cdot}45 \,.\, 10^{-5}$
$^{1}/_8$	$0{\cdot}22 \,.\, 10^{-5}$
$^{1}/_{16}$	$0{\cdot}11 \,.\, 10^{-5}$
$^{1}/_{32}$	$0{\cdot}51 \,.\, 10^{-6}$
$^{1}/_{64}$	$0{\cdot}28 \,.\, 10^{-6}$

Herstellung und Bedeutung weiterer Gemische mit abgestufter $H^\cdot$-Konzentration werden später (s. S. 121) erörtert werden.

Dissoziationsgleichgewichte dieser Art, d. h. Gleichgewichte zwischen schwachen Säuren und ihren Salzen spielen nun auch in den Körperflüssigkeiten eine große Rolle (Henderson und Spiro)[1], da Essigsäure, Milchsäure, β-Oxybuttersäure, Kohlensäure, Harnsäure und viele andere zu den schwachen Säuren gehören, und da sie im Körper mehr oder weniger durch Alkali in Salzform übergeführt werden. Der soeben für die Essigsäure-Azetatgemische abgeleiteten Gleichung können wir die allgemeine Form geben:

$$[H^\cdot] = k \frac{[\text{Säure}]}{[\text{Salz}]};$$

dann besagt sie, daß je nach der Größe der Dissoziationskonstanten k der Säuren bei einer bestimmten $H^\cdot$-Konzentration das Verhalten von freier Säure zu ihrem Salz verschieden ist, und sie erlaubt ferner zu berechnen, wie sich bei Änderung der $H^\cdot$-Konzentration das Verhältnis von freier Säure zu ihrem Salz ändert. Dies zeigt die folgende Abbildung, deren Kurvenschaar nach Berechnungen von Henderson und Spiro gezeichnet ist. Auf der Abszisse sind Dissoziationskonstanten abgetragen und einige wichtigere von ihnen am oberen Rand der Abbildung besonders angegeben; die Ordinatenwerte sind die prozenti-

[1]) Lawrence J. Henderson und Spiro, Biochem. Zeitschr. **15**, 105 (1908), ferner Henderson und Black, Amer. Journ. of physiol. **21**, 420 (1908); Henderson, Ergebnisse der Physiologie **8**, 274 und 316 (1909).

schen Anteile der Gesamtsäuremenge, die frei, nicht als Salz anwesend sind. Die Kurven veranschaulichen, wie der Prozentgehalt an freier Säure bei bestimmter $H^{\cdot}$-Konzentration je nach der Stärke der Säuren sich ändert. Man kann aus der Abbildung ablesen, daß in Harnen von normaler und auch von erhöhter Azidität Hippursäure und Milch-

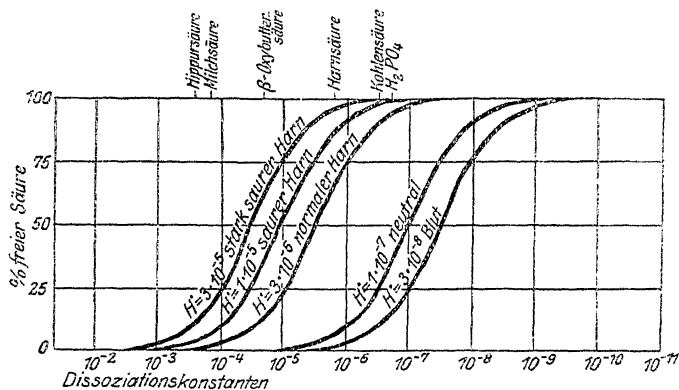



Abb. 11.

Abhängigkeit der Dissoziation schwacher Säuren von der $H^{\cdot}$-Konzentration.

säure fast ganz als Salz anwesend sind, während Harnsäure, Kohlensäure und das sich wie eine freie Säure verhaltende Ion des Mononatriumphosphats H_2PO_4' (s. S. 123) größtenteils frei vorhanden sind, daß dagegen im Blut Harnsäure fast ganz und Kohlensäure und H_2PO_2' größtenteils gebunden vorkommen[1]).

Löslichkeit von Elektrolyten; das Löslichkeitsprodukt. Einer besonderen Erörterung bedarf noch die Gleichgewichtsverschiebung in konzentrierten Elektrolytlösungen bei Zusatz eines der Dissoziationsprodukte. Fügt man beispielsweise zu einer konzentrierten Lösung von Silberazetat $Ag^{\cdot}$ in Form von Silbernitrat oder CH_3COO' in Form von Natriumazetat, so fallen Kristalle von $Ag\,.\,CH_3COO$ aus. Es ist gleichgültig, ob vorher schon Kristalle von Silberazetat mit der konzentrierten Lösung in Berührung sind oder nicht. Das Verhalten der Lösungen erinnert wieder ganz und gar an das von Gasen mit abnormer Dampfdichte (S. 52), und zwar von Gasen, die durch Sublimation eines festen Stoffes entstehen und mit dem festen Stoff in Berührung bleiben. $NH_2\,.\,CO\,.\,ONH_4$, das carbaminsaure Ammonium, sublimiert z. B., und

[1]) Für die Bindung der Kohlensäure im Blut siehe auch Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **49**, 232 (1912) und **67**, 182 (1914); berücksichtigt man, daß bei dem reichlichen Gehalt des Blutes an $Na^{\cdot}$ das in ihm enthaltene $NaHCO_3$ nicht völlig, sondern nur zu etwa 60% dissoziiert ist, dann ergibt sich, daß von der Gesamtkohlensäure nur etwa 6% frei im Blut enthalten sind.

im gesättigten Dampf sind Spuren von $NH_2 . CO . ONH_4$-Molekülen neben den reichlich vorhandenen Dissoziationsprodukten NH_3 und CO_2 enthalten. Alle drei Molekülsorten sind bei einer bestimmten Temperatur in ganz bestimmten maximalen Konzentrationen in dem Dampf anwesend, unabhängig von der Menge des festen Salzes. Sowie nun eines der Dissoziationsprodukte, NH_3 oder CO_2, dem Dampfe zugemischt wird, müssen durch Zurückdränguug der Dissoziation $NH_2 . CO . ONH_4$-Moleküle entstehen; deren maximale Dampftension wird überschritten, und es kommt zur Abscheidung von festem Stoff.

Ganz analog ist die Konzentration von undissoziiertem Silberazetat in dessen gesättigter Lösung bei bestimmter Temperatur eine bestimmte maximale, also eine konstante Größe; jede Überschreitung derselben durch Dissoziationsrückgang muß Ausfallen von festem Salz, Bildung von „Bodenkörper“ veranlassen. Danach kann man den Gleichgewichtszustand in einer konzentrierten Silberazetatlösung statt durch die Gleichung $K = \frac{[Ag^{\cdot}].[CH_3COO']}{[Ag . CH_3COO]}$ auch durch $K = \frac{[Ag^{\cdot}].[CH_3COO']}{k}$ darstellen und diese Gleichung umformen in:

$$Kk = K_1 = [Ag^{\cdot}] . [CH_3COO'].$$

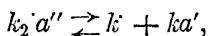
$[Ag^{\cdot}] . [CH_3COO']$ heißt das „Löslichkeitsprodukt“ von Silberazetat, weil durch dieses die Grenze seiner Löslichkeit definiert ist. Jede Überschreitung des Löslichkeitsproduktes eines Elektrolyten, in unserem Fall also durch Zufügung von $Ag^{\cdot}$ oder von CH_3COO', führt zur Niederschlagsbildung, jede Verkleinerung zur Auflösung von Bodenkörper.

Letzteres sei durch folgendes Beispiel illustriert: In der gesättigten Lösung des sehr schwer löslichen sauren weinsauren Kaliums, die mit festem Salz in Berührung ist, befinden sich neben den Molekülen die Ionen $K^{\cdot}$ und $HC_4O_6H_4'$. Weinsäure ist nun eine schwache Säure; fügt man also zu der Lösung $H^{\cdot}$, z. B. in Form von HCl hinzu, so vermindert sich die Zahl der Weinsäureanionen, weil undissoziierte $C_4H_6O_6$ entsteht; das Löslichkeitsprodukt des Salzes ist dadurch unterschritten, weitere Moleküle müssen dissoziieren, dafür weitere Moleküle vom Bodenkörper her sich auflösen. So erklärt es sich, daß Zusatz einer starken Säure die Löslichkeit von saurem weinsaurem Kalium erhöht.

Die Löslichkeit der Harnsäure und der harnsauren Salze. Diese Gesetzmäßigkeiten sollen zunächst an dem wichtigen Beispiel der Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und ihrer Salze erläutert werden.

Die Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$, ist eine zweibasische Säure, d. h. aus jedem Molekül können 2 $H^{\cdot}$ abdissoziieren und durch andere einwertige Kationen ersetzt werden. Solche zweibasischen Säuren zeigen, wie überhaupt alle Elektrolyte, bei denen Anion und Kation eine verschiedene

Zahl von Ladungen tragen, eine besondere Form der Dissoziation. Die Dissoziation erfolgt „stufenweise“ (Ostwald). $CaCl_2$ dissoziiert z. B. zuerst in $CaCl^{\cdot} + Cl'$, dann erst $CaCl^{\cdot}$ in $Ca^{\cdot\cdot}$ und Cl', H_2SO_4 zuerst in HSO_4' und $H^{\cdot}$, danach HSO_4' in $H^{\cdot}$ und SO_4''. Oft bleibt die Aufspaltung bei der ersten Stufe stehen, und die betreffende Verbindung verhält sich dann wie eine aus einwertigen Ionen bestehende. Praktisch verläuft also die Dissoziation in Kationen (k) und Anionen (a) dann nach dem Schema:

$$k_2^{\cdot}a'' \rightleftarrows k^{\cdot} + ka',$$

und das Massenwirkungsgesetz gibt demnach die Beziehung:

$$K = \frac{[k^{\cdot}].[ka']}{[k_2 a]}.$$

So verhalten sich z. B. manche schwache mehrbasische Säuren; nach der Abspaltung des ersten $H^{\cdot}$ verhält sich bei ihnen offenbar der negative Rest selbst wie eine schwache Säure, deren Dissoziation durch die Anwesenheit der schon entstandenen H-Ionen verhindert wird. Die zweibasische Bernsteinsäure $COOH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ ist dafür ein gutes Beispiel; aus ihren Leitfähigkeiten läßt sich nach der für binäre Elektrolyte gültigen Gleichgewichtsformel eine Konstante $k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$ berechnen (Ostwald):

$\mu_\infty = 356$

$v =$		$\mu_v =$	$\alpha =$	$k =$
16	Liter	11·40	0·0320	$6{\cdot}62 \cdot 10^{-5}$
32	„	16·03	0·0450	6·62
128	„	31·28	0·0880	6·64
512	„	59·51	0·1675	6·59
2048	„	109·50	0·3082	6·71

Hier merkt man also von der Zweibasigkeit an den Dissoziationsverhältnissen gar nichts.

Bei anderen etwas weniger schwachen zweibasischen Säuren kommt es dagegen bei erheblichen Verdünnungen, wenn also die Dissoziation in der ersten Stufe weit vorgeschritten ist, doch auch zur Dissoziation in der zweiten Stufe; dann äußert sich diese zweite Dissoziation alsbald am Emporgehen der Konstanten, die nach der für die binären Elektrolyte geltenden Gleichung berechnet ist, entsprechend der Annäherung an das Gleichgewicht ternärer Elektrolyte:

$$K = \frac{[k^{\cdot}]^2.[a'']}{[k_2 a]}.$$

Dies wird durch das Beispiel der Dissoziation der zweibasischen Weinsäure $COOH.(CHOH)_2.COOH$ illustriert:

$v =$		$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} =$
16	Liter	$9{\cdot}6 \,.\, 10^{-4}$
64	„	9·8
128	„	9·9
256	„	10·3
1024	„	12·7
2048	„	17·9

Im allgemeinen läßt sich also die Stärke mehrbasischer Säuren zahlenmäßig nur durch mehrere Dissoziationskonstanten charakterisieren, die das verschiedene Bestreben ausdrücken, ein $H^{\cdot}$ nach dem andern abzudissoziieren. So sind die Dissoziationskonstanten der Kohlensäure:

$$\frac{[H^{\cdot}].[HCO_3']}{[H_2CO_3]} = K_1 = 7{\cdot}4\,.\,10^{-4} \text{ (s. S. 73)}$$

$$\frac{[H^{\cdot}].[CO_3'']}{[HCO_3']} = K_2 = 6\,.\,10^{-11},$$

und die Dissoziationskonstanten der Phosphorsäure[1]):

$$\frac{[H^{\cdot}].[H_2PO_4']}{[H_3PO_4]} = K_1 = \text{ca. } 10^{-2}$$

$$\frac{[H^{\cdot}].[HPO_4'']}{[H_2PO_4']} = K_2 = 0{\cdot}88\,.\,10^{-7}$$

$$\frac{[H^{\cdot}].[PO_4''']}{[HPO_4'']} = K_3 = \text{ca. } 10^{-12}.$$

Die Methoden der Bestimmung dieser Konstanten werden später (siehe Kap. 3 und 6, auch S. 91) auseinandergesetzt werden.

Zu den zweibasischen schwachen Säuren gehört, wie gesagt, auch die Harnsäure, welche hauptsächlich die Ionen $C_5H_3N_4O_3'$ und $H^{\cdot}$, nur in ganz unbeträchtlicher Menge auch das Ion $C_5H_2N_4O_3''$ bildet. Über ihre Dissoziationsverhältnisse kann man sich nach His und Paul[2]) zunächst durch einige einfache Löslichkeits- und Leitfähigkeitsbestimmungen unterrichten.

Die Harnsäure ist sehr schwer löslich; 1 Mol = 168·2 g löst sich bei 18° in 6640 Litern Wasser, die molekulare Konzentration der gesättigten Lösung ist also $^1/_{6640} = 0{\cdot}0001506$.

Die Leitfähigkeit $\mu_v = \mu_{6640}$ beträgt bei 18° 39·28, nach Abzug der Leitfähigkeit der 6640 Liter Wasser (siehe dazu S. 89) 32·24. μ_∞ ist in diesem Fall wie bei allen schwachen Säuren (siehe S. 72) auf indirektem Wege durch Rechnung zu finden; $\frac{\mu_v}{\mu_\infty}$ gibt dann α. Aus der Leitfähigkeit μ_{2337} von primärem harnsauren Natrium, die wegen der starken Dissoziation des Salzes annähernd gleich μ_∞ gesetzt werden kann, ergibt sich für die Wanderungsgeschwindigkeit von $C_5H_3N_4O_3'$ $v = 21$; die Wanderungsgeschwindigkeit von $H^{\cdot}$ beträgt nach Kohlrausch $u = 318$. μ_∞ für Harnsäure ist also $u + v = 339$; α demnach gleich $\frac{\mu_{6640}}{\mu_\infty} = \frac{32{\cdot}24}{339} = 0{\cdot}095$. Harnsäure ist also in gesättigter wässeriger Lösung nur zu 9·5 % dissoziiert.

---

1) Abbott und Bray, Journ. Am. Chem. Soc. **31**, 729 (1909); Michaelis und Garmendia, Biochem. Zeitschr. **67**, 431 (1914).

2) His und Paul, Zeitschr. f. physiol. Chemie **31**, 1 u. 64 (1900).

Die molekularen Konzentrationen der Moleküle und Ionen in der Lösung betragen demnach:

$$[H^{\cdot}] \text{ und } [C_5H_3N_4O_3'] = 0{\cdot}0001506 \,.\, 0{\cdot}095 = 0{\cdot}0000143$$
$$[C_5H_4N_4O_3] = 0{\cdot}0001506 - 0{\cdot}0000143 = 0{\cdot}0001363.$$

Setzt man voraus, daß die Harnsäure im wesentlichen wie eine einbasische Säure dissoziiert, so müssen die Gleichungen bestehen:

$$K = \frac{[H^{\cdot}] \,.\, [C_5H_3N_4O_3']}{[C_5H_4N_4O_3]} = \frac{[H^{\cdot}]^2}{[C_5H_4N_4O_3]} = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}.$$

Setzen wir die durch Löslichkeits- und Leitfähigkeitsmessungen gefundenen Werte ein, so erhalten wir:

$$K = \frac{0{\cdot}0000143^2}{0{\cdot}0001363} = 15 \,.\, 10^{-7}.$$

Gudzent führte diese Messungen auch bei 37° durch; er fand:

die Löslichkeit	=	0·00038 Mol in 1 l
den Dissoziationsgrad	=	7·5%
die Dissoziationskonstante	=	$23{\cdot}10^{-7}$

Hiernach läßt sich im voraus berechnen, wie sich die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure durch starkes Ansäuern verschieben werden. Löst man Harnsäure bis zur Sättigung in normaler Salzsäure auf, die zu 78% dissoziiert ist, so muß das Gleichgewicht zwischen Ionen und undissoziierten Molekülen seinen Ausdruck finden in der Gleichung:

$$K \,.\, [C_5H_4N_4O_3] = [H^{\cdot} + 0{\cdot}78] \,.\, [C_5H_3N_4O_3'],$$

oder wenn wir die bei 18° gefundenen Werte einsetzen und berücksichtigen, daß $[H^{\cdot}] = [C_5H_3N_4O_3']$ ist:

$$0{\cdot}00000151 \,.\, 0{\cdot}0001363 = [H^{\cdot} + 0{\cdot}78] \,.\, [H^{\cdot}].$$

Der sich ergebende Wert für $[H^{\cdot}]$ ist so geringfügig, daß praktisch die Dissoziation als aufgehoben angesehen werden kann. Die Löslichkeit der Harnsäure muß also um den dissoziierten Betrag, d. h. um 9·5% in normaler Salzsäure abnehmen, also 1 Mol statt in 6640 Litern erst in 7337 Litern sich lösen. His und Paul fanden in recht guter Übereinstimmung eine Löslichkeit von 1 Mol in 7137 Litern. Dies kann als ein Zeichen dafür genommen werden, daß Harnsäure wirklich, ähnlich wie etwa die Bernsteinsäure (S. 80), sich wesentlich als einbasische Säure verhält.

Wenden wir uns nun zu den entsprechenden Verhältnissen bei den harnsauren Salzen, speziell bei dem hauptsächlich in Frage kommenden Natriumurat, dem sauren harnsauren Natrium. Schüttelt

man es längere Zeit in Wasser, so findet man bei 37° eine Löslichkeit von etwa 1,3 g im Liter = 0,0061 Mol. Der Dissoziationsgrad der gesättigten Lösung beträgt 0,93. Das Urat ist also viel stärker dissoziiert als die freie Säure, wie das ja der Regel entspricht (s. S. 72) [His und Paul l. c., Gudzent[1]), Kohler[2])].

Da das Natriumurat in Blut und Harn in Gegenwart von reichlich aus anorganischen Salzen herstammendem Natrium vorhanden ist, so ist es von Interesse zu wissen, wie weit dadurch seine Löslichkeit zurückgedrängt wird. Die Berechnung nach Nernst[3]) ergibt, daß die Löslichkeit in Wasser durch 1 % NaCl, den mittleren Gehalt des Harns, auf $^1/_{10}$, also auf 0,13 g, durch den etwas niedrigeren Na-Gehalt des Blutes auf etwa 0,14 g pro Liter heruntergedrückt werden muß, was durch den Versuch recht gut bestätigt wird [His und Paul l. c., Gudzent l. c., Kohler[4])].

Analysiert man nun aber die Körperflüssigkeiten auf ihren Gehalt an Gesamtharnsäure, so zeigt sich, daß sie viel mehr aufnehmen können, als man nach diesen Löslichkeitsbestimmungen erwarten sollte; in 1 Liter Blutserum können bis 1,3 g Natriumurat enthalten sein statt der zu erwartenden 0,14 g, in 1 Liter Harn 0,4 bis 0,65 g statt 0,13. Im Harn muß freilich das meiste davon in Form von freier Harnsäure vorhanden sein (s. S. 78), diese sollte aber wegen ihrer noch geringeren Löslichkeit erst recht ausfallen. Wie ist das zu erklären? Die Bedeutung dieser Frage ist namentlich für die Klinik von erheblichem Interesse, denn ihre Beantwortung ist die Voraussetzung für das Verständnis der Gicht, der Bildung von Harnsedimenten und Nierensteinen u. a.

---

1) Gudzent, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **56**, 150 (1908), **60**, 38 (1909) u. **63**, 455 (1909).

2) Kohler, Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilk. **17**, 474 (1919).

3) Die Löslichkeitserniedrigung läßt sich berechnen, wenn man die Löslichkeit m_0 in reinem Wasser, den zugehörigen Dissoziationsgrad α_0 und die Konzentration der Ionen des zugesetzten zweiten Elektrolyten x kennt; dann ist auch α, der Dissoziationsgrad nach dem Zusatz, bekannt, und es gilt nun, wie sich leicht zeigen läßt, die Gleichung:

$$m\,\alpha\,(m\,\alpha + x) = (m_0\,\alpha_0)^2,$$

woraus m, die Löslichkeit nach dem Zusatz, zu berechnen ist:

$$m = -\frac{x}{2\,\alpha} + \sqrt{m_0^2\left(\frac{\alpha_0}{\alpha}\right)^2 + \frac{x^2}{4\,\alpha^2}}.$$

s. Nernst, Theoret. Chem. 7. Aufl. (1913), 566).

4) Kohler, Zeitschr. f. klin. Med. **87**, 190 (1919). Siehe ferner Bechhold und Ziegler, Biochem. Zeitschr. **20**, 189 (1909) u. **24**, 146 (1910).

Wenn man Serum mit Natriumurat bis zur Sättigung schüttelt, so löst sich annähernd die theoretische Menge (Gudzent[1]), Bechhold und Ziegler l. c.). Ganz anders, wenn man das Serum mit freier Harnsäure schüttelt; alsdann tritt die Harnsäure in Konkurrenz mit den an Alkali gebundenen schwächeren Säuren wie H_2PO_4' und namentlich Kohlensäure, verdrängt diese mehr oder weniger aus ihrer Bindung, und indem sich so das Natriumurat erst im Serum bildet, kommt es zu der genannten starken Überschreitung des theoretischen Sättigungspunktes. Die nächstliegende Erklärung ist die Bildung einer übersättigten Lösung. Eine solche kann sich bekanntlich lange Zeit

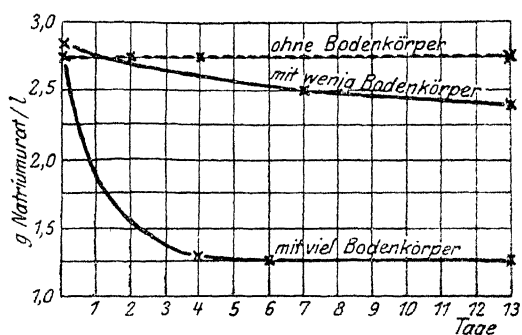



Abb. 12.
Änderung der Löslichkeit von Natriumurat in Gegenwart von Bodenkörper.

halten, solange sie nicht mit einem festen Körnchen des gelösten Stoffes in Berührung gebracht wird; geschieht dies, nimmt man eine sogenannte „Impfung" der übersättigten Lösung vor, so fällt der gesamte Überschuß aus, bis das gewöhnliche Lösungsgleichgewicht zwischen Lösung und Bodenkörper erreicht ist. Die Geschwindigkeit des Ausfallens kann nun aber verschieden groß sein, je nach der Natur des gelösten Stoffes (Marc[2]). Für das Natriumurat ist sie nach Kohler[3]) auffallend klein, so daß auch in Gegenwart von reichlich Bodenkörper das Gleichgewicht erst nach Tagen erreicht wird (s. Abb. 12).

Diese besondere Beständigkeit der Uratlösungen ist der Grund, weshalb man für die Erklärung der hohen Uratgehalte in den Körperflüssigkeiten noch besondere Momente herangezogen hat, die Annahme eines besonderen Lösungszustandes in kolloider Form, ferner die An-

[1]) Gudzent, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **63**, 455 (1909).

[2]) Marc, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 685 (1911); **75**, 710 (1911); **81**, 641 (1913).

[3]) Kohler, Zeitschr. f. klin. Medizin **78**, 205 (1919).

nahme einer Bindung oder einer Adsorption an die organischen Kolloide in Blut und Harn.

Namentlich die erste Annahme ist im Anschluß an Untersuchungen von Schade und Boden[1]) viel diskutiert worden. Nach ihrer Angabe sind hochprozentige Natriumuratlösungen durch eine ähnliche Opaleszenz ausgezeichnet wie viele kolloidale Lösungen (s. Kap. 5) und können unter verschiedenen Bedingungen, wie rasches Abkühlen oder Zusatz eines neutralen Salzes, zu einer steifen, glasigen, durchsichtigen Gallerte erstarren, wie sie ebenfalls für viele Kolloide, wie Gelatine, Agar u. a., charakteristisch ist. Die Gallertbildung geschieht unter Abscheidung kleinster Tröpfchen von mikroskopischem bis ultramikroskopischem Durchmesser, die sich aneinander lagern. Eine ultramikroskopische Aufteilung zu Aggregaten, die hinter der molekularen Aufteilung der gelösten Stoffe in echten Lösungen mehr oder weniger weit zurückbleibt, ist aber, wie später ausführlich erörtert werden wird (s. Kap. 5), ein Charakteristikum der kolloidalen Lösungen. Es ist also wohl kaum zu bezweifeln, daß das Natriumurat, wenn es in übersättigter Lösung vorhanden war, bei seinem Ausfallen ein kolloides Stadium durchlaufen kann. Ob diese kolloide Phase nun aber auch in den mit Urat beladenen Körperflüssigkeiten in Betracht zu ziehen ist, ist eine andere Frage.

Zunächst ist durch Kohler[2]) gezeigt worden, daß die stark übersättigten Lösungen von Natriumurat, die man durch Auflösen von Harnsäure in Natronlauge erhält, auch wenn sie opaleszieren, keine nennenswerten Mengen Urat in kolloider Form zu enthalten brauchen. Dies folgt erstens aus Leitfähigkeitsmessungen, die ergaben, daß bei Steigerung der Uratkonzentration von ungesättigten zu übersättigten Lösungen verschieden Grades die Leitfähigkeit in normaler Weise kontinuierlich steigt, der berechnete Dissoziationsgrad sinkt, ganz ähnlich wie etwa in *KCl*-Lösungen (s. S. 58), so daß kein Anlaß zu der Annahme einer Aggregatbildung vorliegt:

Mol pro l	100×spez. Leitfähigkeit	Dissoziationsgrad	Bemerkungen
0·00081	0·00809	97·5	ungesättigt
0·00162	0·01619	96·9	ungesättigt
0·00323	0·03194	96·0	ungesättigt
0·00646	0·06253	94·1	bei 37° gesättigt
0·01463	0·1394	92·5	übersättigt
0·01698	0·1618	92·4	übersättigt
0·03112	0·2885	90·0	übersättigt

1) Schade und Boden, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **83**, 347 (1913).

2) Kohler, l. c.

Noch beweisender ist die Prüfung durch Kompensationsdialyse (s. S. 49). Angenommen, die übersättigte Lösung enthielte außer der Sättigungskonzentration den Rest in kolloidaler Form, so dürfte bei Dialyse der übersättigten Lösung gegen eine gesättigte kein Austausch statthaben, weil Kolloide durch die Unfähigkeit, durch Membranen zu diffundieren, ausgezeichnet sind. Tatsächlich findet aber innerhalb 24 Stunden ein vollständiger Konzentrationsausgleich statt, wie die folgende Tabelle nach Kohler lehrt:

Versuch Nr.	g Urat pro l vor der Dialyse		nach der Dialyse	
	übersättigte Lösung innen	gesättigte Lösung außen	innen	außen
1	3·46	1·42	2·30	2·29
2	3·66	1·55	2·32	2·37

Drittens zeigte Kohler, daß die Geschwindigkeit, mit der das Urat aus der übersättigten Lösung bei 37° ausfällt, proportional ist dem Quadrat der Übersättigung; dies ist aber eine Gesetzmäßigkeit, wie sie von Marc auch bei übersättigten Lösungen einfacher krystalloider Substanzen wie K_2SO_4 gefunden wurde. Viertens stellte Gudzent[1]) Uratlösungen her, die bei der Passage durch ein sogenanntes Ultrafilter (s. Kap. 5), d. h. ein Filter, welches Teilchen unterhalb eines gewissen Zerteilungsgrades, im allgemeinen von ultramikroskopischer Dimension zurückhält, nicht an Uratgehalt einbüßten. Zudem ist zu erwähnen, daß die Übersättigung mit Natriumurat auch in Gegenwart von anorganischen Natriumsalzen, wie sie in den Körperflüssigkeiten enthalten sind (etwa 0,5—2 % *NaCl*), in sehr erheblichem Maß möglich ist; nach Kohler lösen sich bei 37° in maximo 1·3 g Natriumurat pro Liter neben 1 % *NaCl*. Aus all dem folgt, daß die auffallend hohen Prozentgehalte an Urat im Serum mindestens nicht die Annahme einer besonderen Zustandsform, nämlich der kolloidalen erfordern; es ist höchstens anzuerkennen, daß ihr Auftreten möglich ist, und es bleibt zu prüfen, ob sie existiert.

Bevor wir darauf weiter eingehen, ist jedoch noch zu fragen, ob diese Schußfolgerungen auch für den Harn zu ziehen sind, in dem wegen seiner sauren Reaktion die Harnsäure ja größtenteils frei und nicht als Urat enthalten sein muß (s. S. 78), zumal da von Kohler gezeigt wurde, daß im Gegensatz zum Urat die Harnsäure aus ihrer übersättigten Lösung sehr rasch ausfällt. Die genauere Prüfung durch Kohler ergab eigenartige Verhältnisse; die freie Harnsäure wird irgend-

[1]) Gudzent, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 89, 253 (1914).

wie durch gleichzeitig anwesendes Urat gegen das Ausfallen geschützt; solange also die Azidität nicht zu hoch ist, kann die gesamte Harnsäure auch im Harn relativ lange in übersättigter Lösung gehalten werden[1]).

Ich komme nun auf die Frage zurück, ob das von Schade und Boden supponierte kolloide Stadium während der allmählichen Annäherung der übersättigten Uratlösungen an den Zustand des Lösungsgleichgewichts nachgewiesen werden kann. Die einzige positive Angabe darüber machten bisher Bechhold und Ziegler[2]). Auch sie schickten, wie Gudzent, eine Natriumuratlösung, welche leicht opalisierte, durch ein Ultrafilter und konstatierten, daß infolge der Passage ein Verlust von 15% des Uratgehaltes eintrat, während zugleich der Uratgehalt in der Lösung oberhalb des Filters anstieg. Es lassen sich also Stadien in den übersättigten Lösungen finden, während deren das Urat teilweise in kolloider Form vorhanden ist. In den Körperflüssigkeiten ist aber solch kolloider Anteil bisher noch nicht nachgewiesen worden.

Schließlich sind aber doch auch Verhältnisse in den Körperflüssigkeiten in Betracht zu ziehen, die noch in besonderer Weise die Überfüllung mit Harnsäure begünstigen könnten. Pauli und Samec[3]) fanden, daß die Löslichkeit schwer löslicher Substanzen wie $CaSO_4$, $CaCO_3$ und auch Harnsäure in durch Dialyse salzfrei gemachten Lösungen organischer Kolloide erhöht ist, Bechhold und Ziegler[4]) fanden bei 37° in 7,6%iger Albuminlösung eine 10fache Steigerung für Harnsäure, während die Löslichkeit leichter löslicher Stoffe, wie z. B. auch Natriumurat, umgekehrt erniedrigt wird. Zur Erklärung der Löslichkeitszunahme der Harnsäure, speziell in Eiweißlösung, kämen verschiedene Momente in Frage, wie Adsorption, Schutzwirkung oder chemische Bindung der Säure an das Eiweiß (s. S. 96 u. Kap. 5); aber da sich bei der Reaktion des Blutes die Harnsäure mit den Blutsalzen größtenteils in Natriumurat umsetzt (s. S. 78), so kommt der dritte dieser Faktoren für die Überfüllung des Blutes kaum in Betracht. Beim Harn ist aber von Lichtwitz[5]) durch Kompensationsdialyse gezeigt worden, daß die Harnsäure frei diffusibel ist; eine Bindung an die Harnkolloide in irgendeiner Form besteht also offenbar nicht.

---

1) Siehe hierzu auch W. E. Ringer, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **67**, 322 (1910).

2) Bechhold und Ziegler, Bioch. Zeitschr. **64**, 471 (1914); neuestens auch Schade, Zeitschr. f. klin. Med. **93**, 1 (1922) (Anm. bei der Korrektur).

3) Pauli und Samec, Biochem. Zeitschr. **17**, 235 (1909).

4) Bechhold und Ziegler, l. c.

5) Lichtwitz, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **64**, 144 (1910).

Den Kolloiden der Körperflüssigkeiten ist noch eine andere Rolle außer der Löslichkeitserhöhung zuerteilt worden, sie sollen die Überfüllung dauerhafter machen dadurch, daß sie das Ausfallen aus der übersättigten Lösung verzögern. Eine solche Annahme ist namentlich durch Versuche von Marc[1]) nahegelegt, in denen bei verschiedenen Stoffen eine zum Teil bedeutende Abnahme in der Krystallisationsgeschwindigkeit durch den Zusatz von kolloiden Farbstoffen herbeigeführt wurde. Wie weit diese Ergebnisse aber auf die Verhältnisse beim Blut und Harn übertragen werden können, darüber gehen die Meinungen noch auseinander[2]). Kohler, welcher den Einfluß von Gelatine, Albumin, Harnkolloid und Farbstoffen auf die Sedimentierung aus Natriumuratlösung und auf die Sedimentierung von Harnsäure aus saurer Uratphosphatlösung quantitativ verfolgte, schätzt den Einfluß als relativ gering ein.

Somit kommen wir zu dem Endergebnis, daß wir einstweilen die Urate und die Harnsäure der Körperflüssigkeiten als in echter übersättigter Lösung befindlich ansehen können.

Die Dissoziationskonstante des Wassers und die hydrolytische Dissoziation. Man hat früher zur Bekämpfung der Abscheidung von Uraten aus den Körperflüssigkeiten in die Gewebe öfter Alkali verabreicht in der Idee, damit die Löslichkeit besonders zu steigern, so wie man Harnsäure mit „fixem Alkali“, z. B. mit Natronlauge im Überschuß nicht bloß in das relativ schwer lösliche primäre Urat, sondern auch in das leichtlösliche sekundäre Urat $C_5H_2N_4O_3Na_2$ überführen kann. Dieser Gedankengang ist zwar in mehrfacher Beziehung verkehrt; aber wir wollen doch die Auflösung der Harnsäure in Natronlauge etwas eingehender untersuchen, weil sie für weitere Betrachtungen lehrreich ist. Wir müssen uns für den Zweck zunächst mit der Dissoziation des Wassers beschäftigen.

Wasser besteht nämlich nicht bloß aus Wassermolekülen, sondern diese sind in allerdings außerordentlich schwachem Maß entsprechend der Gleichung $H_2O \rightleftarrows H^{\cdot} + OH'$ dissoziiert. Dies wurde von Kohlrausch und Heydweiller[3]) durch Leitfähigkeitsmessungen bewiesen.

---

[1]) Marc, Zeitschr. f. physik. Chem. **73**, 685 (1911); **75**, 710 (1911); **81**, 641 (1913).

[2]) Siehe Schade und Boden l. c., Bechhold und Ziegler l. c., Lichtwitz, Dtsch. medizin. Wochenschr. 1910, 704, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **64**, 144 (1910), Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk. **13**, 1 (1914); Kohler, Zeitschr. f. klin Mediz. **88**, 14 (1919).

[3]) Kohlrausch und Heydweiller, Ann. d. Physik **53**, 209 (1894); Zeitschr. f. physik. Chem. **14**, 317 (1894).

Auch das reinste Wasser ist kein Dielektrikum, sondern die Leitfähigkeit beträgt, wenn man 1 Liter Wasser zwischen Elektroden von 1 cm Abstand bringt, bei 18° $385 \cdot 10^{-7}$ reziproke Ohm. Daraus kann man die Dissoziationskonstante des Wassers $k = \frac{[H^{\cdot}] \, . \, [OH']}{[H_2O]}$ berechnen. Denn wäre in dem Liter Wasser je 1 g-Ion $H^{\cdot}$ und OH' enthalten, so würde (nach S. 65) die Leitfähigkeit $u_H + v_{OH} = 318 + 174 = 492$ betragen; es sind darum nur $\frac{385 \cdot 10^{-7}}{492} = 0{\cdot}8 \cdot 10^{-7}$ g-Ion vorhanden, d. h. in 12 Millionen Litern erst 1 g Wasserstoff in Ionenform. Die Dissoziationskonstante des Wassers beträgt also $\frac{(0{,}8 \cdot 10^{-7})^2}{[H_2O]} = k$, oder, da $[H_2O]$ konstant zu setzen ist, $k_w = 0{\cdot}64 \, . \, 10^{-14}$. Genauer ist der auf elektrometrischem Weg bei 18° gefundene Wert:

$$k_w = 0{\cdot}72 \, . \, 10^{-14} = 10^{-14{,}14}$$

(s. hierzu Kap. 3).

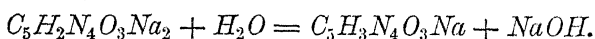
Eine neutrale Lösung ist danach definiert durch $[H^{\cdot}] = [OH'] = 0{,}85 \, . \, 10^{-7} = 10^{-7{,}07}$. Sauer ist eine Lösung, die einen Überschuß von $H^{\cdot}$, alkalisch eine Lösung, die einen Überschuß von OH' enthält; aber auch in saurer Lösung ist OH' enthalten, in alkalischer $H^{\cdot}$, und zwar nimmt OH' jeweils im selben Verhältnis ab, wie $H^{\cdot}$ zunimmt und umgekehrt. Beträgt z. B. $[OH']$ in einer Lösung 10^{-1}, so ist ihre $H^{\cdot}$-Konzentration gleich $\frac{0{\cdot}72 \cdot 10^{-14}}{10^{-1}} = 0{,}72 \, . \, 10^{-13}$. Man kann danach die Reaktion einer jeden Lösung durch ihren $H^{\cdot}$- oder durch ihren OH'-Gehalt definieren; im allgemeinen drückt man die Reaktion in $[H^{\cdot}]$ aus und nennt sie die W a s s e r s t o f f z a h l (L. M i c h a e l i s).

Kehren wir nun zu der Bildung des sekundären Natriumurats zurück! Wir wollen von einer Lösung des primären Urats ausgehen, welche sich, wie wir sahen, zunächst wie ein binärer Elektrolyt verhält, der die beiden Ionen $Na^{\cdot}$ und $C_5H_3N_4O_3'$ bildet. An und für sich kann die zweibasische Harnsäure auch noch durch Abdissoziieren eines zweiten $H^{\cdot}$ das Ion $C_5H_2N_4O_3''$ bilden; aber das Ion $C_5H_3N_4O_3'$ ist eine so schwache Säure, daß die H-Ionen des Wassers schon genügen, um seine Dissoziation praktisch auszuschließen. Wenn man nun aber $NaOH$ zu der Lösung des primären Urats hinzufügt, dann drängen die reichlich frei werdenden OH' die Dissoziation des Wassers so stark zurück, reduzieren die $H^{\cdot}$-Konzentration so stark, daß es zu einer merklichen Dissoziation von $C_5H_3N_4O_3'$ in $C_5H_2N_4O_3'' + H^{\cdot}$ kommen kann, wobei die frei werdenden $H^{\cdot}$ immer wieder von den

OH' der Lauge als H_2O gebunden werden, bis den Gleichgewichten $k = \frac{[C_5H_2N_4O_3''].[H^{\cdot}]}{[C_5H_3N_4O_3']}$ und $k_1 = \frac{[H^{\cdot}].[OH']}{[H_2O]}$ Genüge getan ist. So wird es verständlich, daß die Bildungsbedingung für das sekundäre Urat alkalische Reaktion ist.

Gehen wir nun umgekehrt davon aus, daß wir sekundäres Urat in Wasser auflösen. Alsbald muß dann die Reaktion $C_5H_2N_4O_3'' + H^{\cdot} = C_5H_3N_4O_3'$ ablaufen entsprechend der Schwäche der Säure $C_5H_3N_4O_3'$. Durch den Verlust von $H^{\cdot}$ wird aber das Gleichgewicht $[H^{\cdot}].[OH'] = k_w$ gestört, es muß also Wasser nachdissoziieren, die entstehenden $H^{\cdot}$ werden wieder von $C_5H_2N_4O_3''$ abgefangen; da aber die OH' des Wassers übrig bleiben, so kommt es zu alkalischer Reaktion, die so lange zunimmt, bis wiederum den vorhergenannten Gleichgewichten genügt ist.

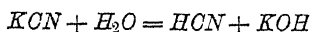
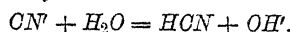
Den sich abspielenden Vorgang nennt man eine „hydrolytische Spaltung", weil das Wasser scheinbar spaltend eingreift nach der Reaktionsgleichung:

$$C_5H_2N_4O_3Na_2 + H_2O = C_5H_3N_4O_3Na + NaOH.$$

Es ist klar, daß solche hydrolytische Dissoziationen immer zustande kommen müssen, wenn ein Salz einer schwachen Säure mit einer starken Base oder einer starken Säure mit einer schwachen Base in Wasser gelöst wird; im ersten Fall reagiert die entstehende Lösung alkalisch, im zweiten sauer.

Quantitativ wollen wir den Vorgang an einem etwas einfacheren Beispiel behandeln, um den sogenannten Grad der Hydrolyse kennen zu lernen. Löst man KCN in H_2O, so spielt sich der Vorgang ab:

$$KCN + H_2O = HCN + KOH$$

oder richtiger:

$$CN' + H_2O = HCN + OH'.$$

Aus den beiden Gleichungen $\frac{[H^{\cdot}].[CN']}{[HCN]} = k$ und $[H^{\cdot}].[OH'] = k_w$ ergibt sich durch Division $\frac{[OH'].[HCN]}{[CN']} = \frac{k_w}{k}$, oder da $[OH'] = [HCN]$ ist, $\frac{[OH']^2}{[CN']} = \frac{k_w}{k}$. $[CN']$ ist aber gleich der Gesamtkonzentration des Salzes zu setzen, da erstens KCN praktisch vollständig dissoziiert ist, und da zweitens die Hydrolyse im allgemeinen, d. h. vor allem bei nicht zu kleinen Konzentrationen, nur wenige Prozente ausmacht[1]. Der Grad der Hydrolyse, ausgedrückt durch die $[OH']$, ist daher:

$$[OH'] = \sqrt{\frac{k_w}{k}[\text{Cyanid}]} = K\sqrt{[\text{Cyanid}]}.$$

Der Grad der Hydrolyse ist also bei einem Salz aus starker Base und schwacher Säure umso größer, je kleiner k, je schwächer die Säure ist, und er ist relativ umso größer, je verdünnter die Lösung ist.

---

[1] Shields, Zeitschr. f. physik. Chem. **12**, 167 (1893).

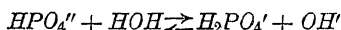
Für ein Salz aus einer starken Säure und einer schwachen Base lautet die Hydrolysengleichung entsprechend:

$$[H^{\cdot}] = K \sqrt{\text{Salz}}.$$

Man kann also den Hydrolysengrad berechnen, wenn man die Dissoziationskonstante der schwachen Säure bzw. Base kennt. Die folgende Tabelle enthält als Beispiel Angaben über die Hydrolyse des Natriumkarbonats bei 18° nach Auerbach und Pick[1]):

Mol. Na_2CO_3	$[OH']$	Hydrolyse in Prozenten
0·2	0·0026	1·3
0·1	0·0022	2·2
0·05	0·0017	3·5
0·01	0·00087	8·7
0·005	0·00062	12·4
0·001	0·00027	27

Umgekehrt kann man aus dem Hydrolysengrad auch die Dissoziationskonstante der schwachen Säure bzw. Base berechnen. So ist z. B. aus der Hydrolyse des sekundären Natriumphosphats:

$$HPO_4'' + HOH \rightleftarrows H_2PO_4' + OH'$$

die auf S. 81 angegebene zweite Dissoziationskonstante der Phosphorsäure

$$k = \frac{H^{\cdot} . HPO_4''}{H_2PO'_4} = 0{\cdot}88 . 10^{-7}$$

bestimmt worden, eine Konstante, von der wir später bei der wichtigen Frage der Reaktionsregulierung in den Körperflüssigkeiten Gebrauch machen werden. Voraussetzung für die Berechnung ist die genaue Messung der OH'- bzw. $H^{\cdot}$-Konzentration in dem bei der Hydrolyse sich einstellenden Gleichgewicht. Es braucht kaum gesagt zu werden, daß die Titration zu dieser Messung ungeeignet ist. Die Methoden, welche die $H^{\cdot}$- und OH'-Bestimmung auch ohne Gleichgewichtsstörung ermöglichen, werden im folgenden Kapitel geschildert werden.

Die amphoteren Elektrolyte. Eine große Gruppe von Verbindungen, die in den Organismen eine wichtige Rolle spielen, dissoziiert in eigenartiger Weise, nämlich die sogenannten „amphoteren Elektrolyte“ oder „Ampholyte“. Darunter versteht man nach Bredig[2]) Körper, welche sowohl $H^{\cdot}$ wie OH' abdissoziieren können, welche also sowohl Säuren wie Basen sind. Ihre Dissoziation kann nach folgenden Gleichungen verlaufen:

---

[1]) Auerbach und Pick, Arbeiten aus d. kaiserl. Gesundheitsamte **38**, 243 (1911).

[2]) Bredig, Zeitschr. f. Elektrochem. **6**, 33 (1899). Ferner: Winkelblech, Zeitschr. f. physik. Chemie **36**, 546, (1901); Walker, ebenda **49**, 82 (1904); Kanitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **47**, 476 (1906); Lundén, Zeitschr. f. physik. Chemie **54**, 532 (1906 und Journ. Biol. Chem. **4**, 276 (1908). Ferner Lundén, Affinitätsmessungen an schwachen Säuren und Basen. Sammlung chem. u. chem.-techn. Vortr. 14 (1908).

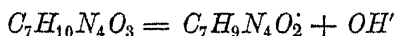
1. $HROH = HR^{\cdot} + OH'$,
2. $HROH = H^{\cdot} + ROH'$,
3. $HROH = H^{\cdot} + R^{\cdot\prime} + OH' = R^{\cdot\prime} + H_2O$.

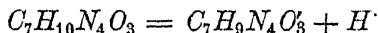
Je nachdem der Ampholyt mehr Base oder mehr Säure ist, herrscht die erste oder die zweite Form der Dissoziation vor. Besonders charakteristisch ist dabei das Auftreten des Ions $R^{\cdot\prime}$, das wegen seiner Doppelnatur eines Anions und Kations zugleich, als „Zwitterion" (F. W. Küster) bezeichnet wird und seiner Entstehungsart nach als „inneres Anhydrid" oder „inneres Salz" (Bredig) aufgefaßt werden kann.

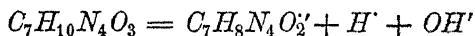
Zu dieser Klasse von Verbindungen gehören nun außer mehreren Metallhydroxyden, wie z. B. $Al(OH)_3$ oder $Sn(OH)_2$, welche sowohl sauren wie basischen Charakter haben, vor allem die große Zahl der Aminosäuren und Peptide, sowie die Purinderivate.

Die wichtigste Seite an der amphoteren Natur dieser Verbindungen ist für uns, daß sie, entsprechend ihrem Doppelcharakter als Säuren und Basen, sowohl starke Basen wie auch starke Säuren zu binden vermögen. Dabei ist es nicht notwendig, daß die Funktion der Base und die der Säure bei einem Ampholyten gleich stark entwickelt ist. Dies kann der Fall sein, und dann muß die Elektrolytlösung, wie stark auch immer der Säuren- und Basencharakter entwickelt sein möge, neutral reagieren. Meist aber herscht die Säure- oder die Basenfunktion vor. Wie sich dies äussert, soll zuerst an dem von Paul[1]) studierten Beispiel des Theobromins erörtert werden.

Man muß sich vorstellen, daß, wenn das Theobromin $C_7H_8N_4O_2$ amphoter dissoziieren soll, es als Stickstoffbase in wässeriger Lösung ebenso ein Molekül Wasser addiert, wie etwa NH_3, das in Wasser in $NH_4 . OH$ übergeht. Dadurch wird neben der sauren auch die laugenhafte Dissoziation möglich; es kann also erstens die Reaktion:

$$C_7H_{10}N_4O_3 = C_7H_9N_4O_2^{\cdot} + OH'$$

und zweitens die Reaktion:

$$C_7H_{10}N_4O_3 = C_7H_9N_4O_3' + H^{\cdot}$$

ablaufen. Daneben erfolgt noch die typische amphotere Dissoziation:

$$C_7H_{10}N_4O_3 = C_7H_8N_4O_2^{\cdot\prime} + H^{\cdot} + OH'$$

also die Bildung des Zwitterions, das nicht mit dem undissoziierten, ungeladenen Molekül $C_7H_8N_4O_2$ zu identifizieren ist.

Dies Verhalten äußert sich erstens in der Löslichkeit des Theobromins in Säuren und Laugen, also in seinen Fähigkeiten,

[1]) Paul, Archiv der Pharmazie 1901, 48.

Salze zu bilden. Als Säure können wir das Theobromin etwa mit dem Harnsäureanion $C_5H_3N_4O_3'$ vergleichen, das sich, wie wir sahen, wie eine schwache Säure verhält, und sich, wie jede schwache Säure, in einer starken Lauge lösen muß (S. 89—90). Mutatis mutandis gilt das gleiche für das Theobromin als Base. Diese Steigerungen der Löslichkeit in Säuren und Laugen hängen nun in übersichtlicher Weise mit der Säure- und der Basendissoziationskonstante des Theobromins zusammen.

In einer gesättigten wässerigen Theobrominlösung müssen die quantitativen Beziehungen zwischen den Anionen $C_7H_9N_4O_3'(Th')$, den Kationen $C_7H_9N_4O_2^{\cdot}(Th^{\cdot})$ und den neutralen Molekülen $C_7H_{10}N_4O_3(Th)$ durch die Gleichgewichtsgleichungen:

$$\frac{[Th^{\cdot}].[OH']}{[Th]} = k_1, \frac{[Th'].[H^{\cdot}]}{[Th]} = k_2 \text{ und } [H^{\cdot}].[OH'] = kw \text{ (siehe S. 89)}$$

definiert sein. Wird nun durch Zusatz einer starken Säure, etwa von Salzsäure, der $H^{\cdot}$-Gehalt der Lösung beträchtlich vermehrt, so muß zunächst die Folge sein, daß der OH'-Gehalt ebenso beträchtlich zurückgedrängt wird; das Gleichgewicht kann dann nur dadurch erhalten werden, daß mehr und mehr Th in $Th^{\cdot}$ und OH' dissoziert, wobei fortwährend die entstehenden OH-Ionen von den überschüssigen H-Ionen weggefangen werden, bis der $Th^{\cdot}$-Gehalt groß genug ist, um den Rückgang der OH'-Konzentration im Gleichgewicht zu kompensieren. Die zweite Dissoziation von Th in Th' und $H^{\cdot}$ wird andererseits durch den Salzsäurezusatz erheblich eingeschränkt, so daß der endgültige Gehalt der sauren Lösung an Th'-Ionen nur geringfügig sein kann. Der Theobromingehalt der gesättigten sauren Lösung ist also schließlich im wesentlichen durch ihren Gehalt an Th und $Th^{\cdot}$ definiert, also durch das Gleichgewicht:

$$\frac{[Th^{\cdot}].[OH']}{[Th]} = k_1$$

oder, da der Gehalt an Th in einer gesättigten Lösung unter allen Umständen eine Konstante ist (S. 79), während der Gehalt an $Th^{\cdot}$ von der jeweiligen Säurekonzentration abhängt, so ist die Löslichkeit des Theobromins in einer Säure von bestimmter Konzentration durch das Löslichkeitsprodukt:

$$k_1 [Th] = K_1 = [Th^{\cdot}].[OH']$$

charakterisiert.

Man könnte meinen, zur Definierung der Löslichkeit in einer Säure auch noch die Konzentration des Zwitterions mit berücksichtigen zu müssen; allein es

läßt sich leicht zeigen, daß der Gehalt an $TH^{\cdot\prime}$ von einem Mehr oder Minder an $H^{\cdot}$ oder OH' ganz unabhängig ist. Denn für die Zwitterionen gilt die Gleichgewichtsformel:

$$\frac{[Th^{\cdot\prime}] . [H^{\cdot}] . [OH']}{[Th]} = k_3$$

und da: $[H^{\cdot}] . [OH'] = k_w$,

$$\frac{[Th^{\cdot\prime}] . k_w}{[Th]} = k_3 \quad \text{oder:} \quad [Th^{\cdot\prime}] = \frac{k_3 [Th]}{k_w} = K.$$

Die entsprechenden Überlegungen ergeben dann für die Laugenlöslichkeit des Theobromins, daß sie von dem Produkt $[Th'] . [H^{\cdot}] = K_2$ abhängt.

Diese beiden Produkte $[Th^{\cdot}] . [OH']$ und $[Th'] . [H^{\cdot}]$ müßten nun gleich groß sein, d. h. in einer sauren und in einer alkalischen Lösung, deren $H^{\cdot}$- und OH'-Gehalt übereinstimmt, müßte die Theobrominlöslichkeit die gleiche sein, falls die laugenhafte Dissoziation des amphoteren Theobromins ebenso stark wäre, wie seine saure. Tatsächlich lösen sich aber in 1 Liter $^1/_4$-norm. HCl bei 10° 0·471 g, während in $^1/_4$-norm. $NaOH$ 43·61 g in Lösung gehen. Daraus ist zu schließen, daß die saure Dissoziation $Th = Th' + H^{\cdot}$, deren Ausdruck die Laugenlöslichkeit ist, weit über die basische Dissoziation $Th = Th^{\cdot} + OH'$, welche in der Säurelöslichkeit repräsentiert ist, überwiegt. Damit in Übereinstimmung steht es, daß ein Zusatz von Theobromin zu Salzsäure deren Leitfähigkeit nur sehr wenig vermindert, während die Leitfähigkeit von $^1/_4$-norm. $NaOH$ von 177·9 auf 44·5 herabsinkt; es neutralisiert eben die Säure Theobromin die Lauge, und es entsteht das weitgehend dissoziierte Theobrominnatrium mit den langsam wandernden Th'-Ionen an Stelle des OH'.

So gibt also das Studium der Bildung der Salze aus dem Kation des amphoteren Elektrolyten und dem Anion einer starken Säure einerseits, aus dem Anion des amphoteren Elektrolyten und dem Kation einer starken Base andererseits einen Begriff von den relativen Stärken des amphoteren Elektrolyten als Säure und als Base. Umgekehrt kann man aber auch von den beiden möglichen Reihen der Salze ausgehen und durch das Studium ihrer Hydrolyse entscheiden, ob der untersuchte Elektrolyt mehr Säure oder mehr Base ist. Wir sahen ja früher (S. 90), daß für die hydrolytische Spaltung eines binären Salzes s, das aus einer starken Base und einer schwachen Säure gebildet ist, die Gleichung gilt:

$$\frac{[OH']^2}{[s]} = \frac{k_w}{k_1},$$

wobei k_w die Dissoziationskonstante des Wassers und k_1 diejenige

der schwachen Säure bedeutet. Und entsprechend gilt für ein binäres Salz aus einer schwachen Base und einer starken Säure:

$$\frac{[H^{\cdot}]^2}{[s]} = \frac{k_w}{k_2}.$$

Man braucht also nur im einen Fall die OH'-Konzentration, im anderen die $H^{\cdot}$-Konzentration mit einer Methode, welche das hydrolytische Gleichgewicht nicht stört (siehe darüber Kap. 3 u. 6), zu bestimmen, um die Stärken k_1 und k_2 berechnen zu können. Übertragen wir dies auf die Verhältnisse bei den amphoteren Elektrolyten! Gegeben sei etwa das Glykokoll, dessen amphotere Konstitution in der Formel $OH . NH_3 . CH_2 . COOH$ zum Ausdruck gebracht werden kann. Als Säure bildet es dann etwa mit $NaOH$ das Salz $OH . NH_3 . CH_2 . COONa$, als Base mit HCl das Salz $Cl . NH_3 . CH_2 . COOH$. Beide Salze werden hydrolytisch gespalten, und zwar umso mehr, je schwächer die Säure-, bezw. Basenfunktion des Glykokolls ist. Die Größe dieser ist aus dem Grad der Hydrolyse mit den gegebenen Formeln zu berechnen.

Auf diesem Wege sind die Dissoziationskonstanten k_s und k_b für die folgenden amphoteren Elektrolyte in ihrer Eigenschaft als Säure (s) und als Base (b) gewonnen worden ($t = 25°$):

Elektrolyt	k_s (25°)	k_b (25°)	Beobachter
Arginin Dinitrat	$<1{\cdot}1 . 10^{-14}$	$2{\cdot}2 . 10^{-12}$	*Kanitz*[1]
„ Mononitrat	$<1{\cdot}1 . 10^{-14}$	$1{\cdot}0 . 10^{-7}$	„
Lysin Dichlorid	$1{\cdot}0 . 10^{-12}$	$1{\cdot}1 . 10^{-12}$	„
„ Monochlorid	$1{\cdot}0 . 10^{-12}$	$>1{\cdot}1 . 10^{-7}$	„
Leucin	$1{\cdot}8 . 10^{-10}$	$2{\cdot}3 . 10^{-12}$	*Winkelblech*[2]
Glykokoll	$1{\cdot}8 . 10^{-10}$	$2{\cdot}7 . 10^{-12}$	„
Alanin	$1{\cdot}9 . 10^{-10}$	$5{\cdot}1 . 10^{-12}$	„
Histidin Dichlorid	$2{\cdot}2 . 10^{-9}$	$5{\cdot}0 . 10^{-13}$	*Kanitz*[3]
„ Monochlorid	$2{\cdot}2 . 10^{-9}$	$5{\cdot}7 . 10^{-9}$	„
Phenylalanin	$2{\cdot}5 . 10^{-9}$	$1{\cdot}3 . 10^{-12}$	„
Tyrosin	$4{\cdot}0 . 10^{-9}$	$2{\cdot}6 . 10^{-12}$	„
Leucylglycin	$1{\cdot}5 . 10^{-8}$	$3{\cdot}0 . 10^{-11}$	*Euler*
Alanylglycin	$1{\cdot}8 . 10^{-8}$	$2{\cdot}0 . 10^{-11}$	„
Glycylglycin	$1{\cdot}8 . 10^{-8}$	$2{\cdot}0 . 10^{-11}$	„
Asparaginsäure	$1{\cdot}5 . 10^{-4}$	$1{\cdot}2 . 10^{-12}$	*Winkelblech-Lundén*[4]
Theobromin	$1{\cdot}1 . 10^{-10}$	—	*Keerford Wood*[5]
Theophyllin	$1{\cdot}7 . 10^{-9}$	$1{\cdot}9 . 10^{-14}$	„
Paraxanthin	$2{\cdot}3 . 10^{-9}$	—	„

[1] Kanitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **47**, 476 (1906) u. Pflügers Arch. **118**, 39 (1907).

[2] Winkelblech, Zeitschr. f. physik. Chemie **36**, 546 (1901).

[3] Euler, Zeitschr. f. physikal. Chemie **51**, 219 (1907).

[4] Lundén, Zeitschr. f. physikal. Chemie **54**, 532 (1906). Siehe auch: Sammlung chem. u. chem.-techn. Vortr. Bd. **14** (1908).

[5] K. Wood, Journ. Chem. Soc. **83**, 568 (1906); **89**, 1831 u. 1839 (1906).

In fast allen Fällen handelt es sich also um sehr schwache Säuren und sehr schwache Basen.

Das Beispiel des Theobromins hat uns nun schon gelehrt, daß die Löslichkeit der Ampholyte im allgemeinen durch Zusatz von Säure oder von Lauge erhöht wird, weil bei ausgesprochen saurer oder alkalischer Reaktion neben den undissoziierten Molekülen reichlich Kationen bzw. Anionen in Lösung sind. Daraus folgt, daß die Löslichkeit ein Minimum sein wird, wenn die Dissoziation, die Summe der Anionen und Kationen bei gegebener Ampholytmenge ein Minimum ist; denn die Löslichkeit der undissoziierten Moleküle ist ja unabhängig von der Konzentration von Kationen und Anionen konstant. Dies Minimum ist nach einer Ableitung von Michaelis[1]) erreicht, wenn $\frac{[H^{\cdot}]}{[OH']} = \frac{k_s}{k_b}$ ist, oder da $[OH'] = \frac{k_w}{[H^{\cdot}]}$:

$$[H^{\cdot}] = \sqrt{\frac{k_s}{k_b} k_w} = J$$

Das Experiment ergibt in der Tat ein Löslichkeitsminimum bzw. Kristallisationsoptimum[2]), wie die folgende kleine Tabelle zeigt:

Ampholyt	k_s	k_b	$J_{\text{ber.}}$	$J_{\text{gef.}}$
p-Aminobenzoesäure	$1{\cdot}21 \,.\, 10^{-5}$	$2{\cdot}33 \,.\, 10^{-12}$	$1{\cdot}7 \,.\, 10^{-4}$	$1{\cdot}6 \,.\, 10^{-4}$
m-Aminobenzoesäure	$1{\cdot}63 \,.\, 10^{-5}$	$1{\cdot}22 \,.\, 10^{-11}$	$8{\cdot}8 \,.\, 10^{-5}$	$6{\cdot}3 \,.\, 10^{-5}$
Asparaginsäure	$1{\cdot}5 \,.\, 10^{-4}$	$1{\cdot}2 \,.\, 10^{-12}$	$8{\cdot}7 \,.\, 10^{-4}$	$9{\cdot}3 \,.\, 10^{-4}$

Bei einer Wasserstoffzahl $= J$ muß nach Michaelis aber auch die Konzentration der Ampholytkationen gleich der der Ampholytanionen sein. J definiert aber einen „isoelektrischen Punkt“ des Ampholyten, d. h. einen Zustand, bei dem im Potentialgefälle die Wanderung des Ampholyten nach beiden Elektroden den gleichen Betrag haben muß. Mit diesem isoelektrischen Punkt werden wir uns noch oft zu beschäftigen haben (siehe Kap. 5 u. 9).

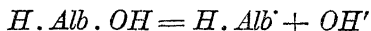
Die Eiweißkörper als amphotere Elektrolyte. Da die Eiweißkörper aus Aminosäuren aufgebaut sind, so wird man erwarten können, daß, falls sie überhaupt mit Elektrolyten vergleichbar sind, sie sich wie amphotere Elektrolyte verhalten. Daß dies in der Tat der Fall ist, läßt sich in mehrfacher Weise zeigen.

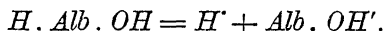
---

1) L. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **19**, 181 (1909).

2) L. Michaelis und Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **30**, 143 (1911).

Bredig[1]) hat zuerst die Eiweißkörper auf Grund der folgenden Beobachtung von Hardy zu den amphoteren Elektrolyten gezählt, (siehe Kap. 5): Wenn man durch eine Albuminlösung, welche mit einer Spur Säure versetzt ist, einen konstanten Strom leitet, so konzentriert sich das Eiweiß um die Kathode; setzt man eine Spur Lauge zu, so sammelt es sich an der Anode. Es sieht also so aus, als ob man es beim Albumin mit einem Elektrolyten $H.Alb.OH$ zu tun hat, welcher in Säure gelöst, nach der Gleichung:

$$H.Alb.OH = H.Alb^{\cdot} + OH'$$

dissoziiert, und in Lauge gelöst, nach der Gleichung:

$$H.Alb.OH = H^{\cdot} + Alb.OH'.$$

Unter Zugrundelegung dieser Auffassung des Eiweißes als eines amphoteren Elektrolyten erklärt sich nicht minder plausibel die häufig zu beobachtende Erscheinung, daß eine trübe, opaleszente Eiweißlösung sich unter der Einwirkung von Säure oder Lauge klärt[2]); denn wenn man das Eiweiß als schwache Base, resp. Säure auffaßt, welche wegen ihrer Schwerlöslichkeit keine klaren Lösungen, sondern nur durch suspendierte Teilchen getrübte Mischungen gibt, so ist die Aufhellung durch eine starke Säure oder Lauge nichts anders als die Folge einer Löslichkeitserhöhung, welche ganz und gar der früher erörterten Auflösung der schwachen Säure Harnsäure durch die starke Base $NaOH$ entspricht (S. 89). Die Analogie mit den amphoteren Elektrolyten geht aber noch weiter. Am Beispiel des Theobromins haben wir erfahren, daß ein Maß für die relative Stärke des Basen- und Säurecharakters eines amphoteren Elektrolyten in seiner Löslichkeit in starker Säure und Lauge gegeben ist. Prüft man nun in diesem Sinne die Löslichkeit der Globuline, so findet man, daß sie sich in Laugen leichter lösen als in Säuren; es überwiegt demnach bei ihnen die Säurefunktion über die Basenfunktion[3]). Das kann so gedeutet werden, daß, wie die Tabelle auf S. 95 lehrt, auch die Aminosäuren meistens stärkere Säuren als Basen sind. Daher haben denn auch diejenigen Eiweißkörper, welche an Diaminosäuren, also an vorwiegend basischen Aminosäuren reich sind, wie die Protamine und Histone, mehr Basencharakter, d. h. stärkere Neigung zur Verbindung mit Säuren.

---

[1]) Bredig, Anorganische Fermente, Leipzig 1901, S. 16.

[2]) Siehe dazu Laqueur und Sackur, Hofmeisters Beitr. **3**, 184 (1903) Sackur, Zeitschr. f. physik. Chemie **41**, 672 (1903); Hardy, Journ. of physiology **33**, 251 (1905).

[3]) Hardy, Journ. of physiol. **33**, 251 (1905). Siehe auch Robertson, Journ. Phys. Chem. **11**, 437 u. 542 (1907).

Auch die quantitativen Verhältnisse bei der Bindung der Säuren und Laugen an die in Lösung befindlichen Eiweißkörper entsprechen dem Typus der Neutralisationsphänomene bei den amphoteren Elektrolyten. Diese sind zwar Säuren, resp. Basen, und deshalb verschwinden bei der Bildung ihrer Salze $H^{\cdot}$-, resp. OH'-Ionen, aber da sie fast stets sehr schwache Säuren und sehr schwache Basen sind, so müssen sich die Salze doch mehr oder weniger leicht hydrolytisch spalten; man wird also nicht finden, daß eine bestimmte Menge des amphoteren Elektrolyten als Säure stets die äquivalente Menge einer starken Base oder als Base die äquivalente Menge einer starken Säure neutralisiert, sondern das Bindungsvermögen wird eine Funktion der Konzentration sein. Genau so verhalten sich die Eiweißkörper. Mit Methoden, von denen später (siehe Kap. 3 und 6) noch die Rede sein wird, ist von F. A. Hoffmann[1]), Sjöqvist[2]), O. Cohnheim[3]), Bugarszky und Liebermann[4]), Oryng und Pauli[5]) gezeigt worden, daß Eiweißkörper starke Säuren und Laugen zu neutralisieren vermögen, daß also durch ihren Zusatz zu den Elektrolyten $H^{\cdot}$ und OH' zum Verschwinden gebracht werden; aber die Größe des Verbrauches hängt von dem wechselseitigen Verhältnis ab. Fügt man z. B. zu einer 0·05-norm. Salzsäure steigende Quanta Eiweiß, so nimmt die Menge der durch gleichgroße Zusätze neutralisierten Säure, also die Menge der gebundenen H-Ionen, stetig ab. Die folgende Tabelle nach Bugarszky und Liebermann gibt dafür, sowie für den analogen Fall der OH-Bindung ein Beispiel:

Eiweiß + 100 ccm 0·05-norm. HCl			Eiweiß + 100 ccm 0·05-norm. $NaOH$		
zugesetzte g Eiweiß	gebundene g Säure in Proz.	gebundene g Säure / gebundene g Eiweiß	zugesetzte g Eiweiß	gebundene g Lauge in Proz.	gebundene g Lauge / gebundene g Eiweiß
0·4	9·0	0·042	—	—	—
0·8	18·9	0·044	0·8	14·4	0·035
1·6	33·3	0·038	1·6	27·4	0·034
3·2	60·2	0·034	3·2	60·2	0·037
6·4	96·56	0·027	6·4	97·0	0·030
12·8	99·67	0·014	12·8	99·88	0·0156

[1]) F. A. Hoffmann, Zentralbl. f. klin. Medizin 1889, 793 u. 1890, 521.

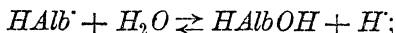
[2]) Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol. **5**, 277 (1895) und **6**, 255 (1895).

[3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie **33**, 489 (1896).

[4]) Bugarszky u. Liebermann, Pflügers Arch. **72**, 51 (1898).

[5]) Oryng u. Pauli, Biochem. Zeitschr. **70**, 368 (1915); ferner Spiro u. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chemie **26**, 233, (1898). O. Cohnheim u. Krieger, Zeitschr. f. Biol. **40**, 95 (1900); Erb, ebenda **41**, 309 (1901); v. Rhorer, Pflügers Arch. **90**, 368 (1902); Abel u. v. Fürth, Zeitschr. f. Elektrochem. 1906, 349; Manabe und Matula (unter Pauli), Biochem. Zeitschr. **52**, 369 (1913).

Man sieht, wie nur anfangs gleiche Mengen Eiweiß ungefähr gleiche Mengen Säure bzw. Lauge zu binden vermögen, wie es zu erwarten ist, wenn Eiweiß sich als amphoterer Elektrolyt verhält. Denn lann dissoziiert das Eiweiß etwa in Gegenwart von Säure nach dem Typus: $H . Alb . OH = HAlb^{\cdot} + OH'$, es bildet also in Gegenwart von Salzsäure ein Chlorid der schwachen Base $HAlb . OH$, ein „Albumiiumchlorid", wie Bugarszky und Liebermann es nannten, das ventuell hydrolysieren kann nach der Gleichung:

$$HAlb^{\cdot} + H_2O \rightleftarrows HAlbOH + H^{\cdot};$$

em entspricht ein Gleichgewicht:

$$\frac{[HAlbOH] . [H^{\cdot}]}{[HAlb^{\cdot}]} = k,$$

nd man ersieht, daß, je größer $[H^{\cdot}]$ ist, umso mehr das Verhältnis $[HAlbOH] : [HAlb^{\cdot}]$, d. h. das Verhältnis zwischen freiem und gebundeem Eiweiß, zugunsten des letzteren verschoben ist, so daß bei großen $[H^{\cdot}]$-Werten das gebundene Eiweiß ganz vorherrschen, das freie ganz urücktreten muß. Setzt man also zu einer großen Säuremenge kleine iweißmengen hinzu, so muß, solange der Säureüberschuß beträchtlich t, das ganze Eiweiß in das Salz verwandelt werden, die Reaktion ıuß vollständig im Sinne der genannten Reaktionsgleichung von rechts ach links verlaufen, d. h. es müssen H-Ionen proportional den ugesetzten Eiweißmengen verschwinden. Erst wenn größere engen der Säure verbraucht sind, wird die Hydrolyse sich bemerkbar achen.

Den umgekehrten Fall, Zusatz steigender Säuremengen zu den gleichen Quanten weiß, untersuchten Manabe und Matula (l. c.). Das verwendete Eiweiß (1·09% ərumalbumin) war durch anhaltende Dialyse vorher salzfrei gemacht:

Gesamt-HCl-Konzentration	$[H^{\cdot}]$ frei	$[H^{\cdot}]$ gebunden	% $H^{\cdot}$ gebunden
$2 . 10^{-3}$	$0·0185 . 10^{-3}$	$1·94 . 10^{-3}$	99
3	0·076	2·86	97
5	0·308	4·56	94
7	0·739	6·06	89
10	1·87	7·76	81
12	3·10	8·47	73
17	7·21	9·12	56
20	9·24	9·92	52
40	26·0	11·8	31

Auch hier ergibt sich, daß anfangs proportionale Mengen gebunden werden[1]).

---

[1]) Siehe ferner Handovsky, Biochem. Zeitschr. **25**, 510 (1910).

Endlich sind die Eiweißkörper in quantitativer Hinsicht auch darin als Ampholyte legitimiert, daß der isoelektrische Punkt, also die $H^{\cdot}$-Konzentration, bei welcher im Potentialgefälle keine Wanderungsrichtung bevorzugt ist, mit dem Ausflockungsoptimum der Eiweißkörper, also mit dem Löslichkeitsminimum im allgemeinen zusammenfällt. So fanden z. B. Michaelis und Rona[1]), daß Kaseïn bei einer $H^{\cdot}$-Konzentration von 1 bis $5{\cdot}10^{-5}$ weder zur Anode noch zur Kathode wandert, und daß es genau in der Mitte der isoelektrischen Zone, nämlich bei $2{\cdot}4 . 10^{-5}$ maximal ausflockt; faßt man das Kaseïn als amphoteren Elektrolyten auf, so gibt die Berechnung aus der Gleichung $J = \sqrt{\frac{k_s}{k_b} k_w}$ (s. S. 96) für $\frac{k_s}{k_b} = 5{\cdot}10^4$, d. h. der Säurecharakter ist ausgesprochener als der Basencharakter, was mit der seit langem gangbaren Auffassung des Kaseïns als einer schwachen Säure übereinstimmt.

So gerechtfertigt nun nach alledem die Subsumierung der Eiweißkörper unter die Ampholyte erscheint, so kann man, wie sich zeigen wird, die beschriebenen Erscheinungen doch auch unter einem ganz anderen Gesichtspunkt zusammenfassen. Die Eiweißlösungen gehören ja doch zu den kolloiden Lösungen, d. h. sie bilden, mehr oder weniger ausgesprochen, Suspensionen, sind also im Gegensatz zu den echten Lösungen inhomogene Systeme; die Eiweißteilchen sind, mehr oder weniger, im Lösungsmittel suspendiert. Berücksichtigt man dies, so wird es sogar sehr anfechtbar erscheinen, wenn man, wie soeben geschah, zur Beschreibung der Gleichgewichte zwischen Eiweiß und Säure oder Lauge mit dem Massenwirkungsgesetz, welchem van't Hoffs Theorie der Lösungen zugrunde liegt, operiert. Zudem wird sich zeigen, daß auch in kolloiden Lösungen, welche mit noch mehr Recht als inhomogene Systeme anzusprechen sind als gerade die Eiweißlösungen, Gleichgewichte zwischen Elektrolyten und Kolloidteilchen vorkommen, welche den elektrolytischen, vom Massenwirkungsgesetz beherrschten Gleichgewichten ähnlich, aber doch nicht mit ihnen identisch sind. Vor allem wird sich dann auch zeigen, daß bei vielen Kolloiden das amphotere elektrische Verhalten, von welchem wir hier ausgingen (S. 96), nicht bloß unter der $H^{\cdot}$- und OH'-Ionenwirkung in die Erscheinung tritt, sondern auch unter dem Einfluß anderer Kationen und Anionen, daß die Auflösung oder die Klärung opaleszenter

---

[1]) Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **28**, 193 (1910), ferner Michaelis und Pechstein, ebenda **47**, 260 (1912).

kolloider Lösungen ebenfalls nicht bloß durch $H^{\cdot}$ und OH', sondern auch durch andere Ionen und auch durch andere Kolloide erzielt werden kann, und daß dabei diese Ionen ganz entsprechend vom Kolloid gebunden werden, wie $H^{\cdot}$ und OH' vom Eiweiß. Genug, die hier ausführlich besprochene Auffassung, welche sich überaus natürlich aus dem Vorausgeschickten ergab, scheint nicht die einzig mögliche zu sein.

Drittes Kapitel.

Die quantitative Bestimmung der Wasserstoffionen und ihre physiologische Bedeutung.

Der im vorangegangenen Kapitel geführte Beweis des Vorkommens reversibler Vorgänge in den Lösungen, welche die Organismen durchtränken, der Nachweis echter chemischer Gleichgewichte in ihnen ist gleichbedeutend mit der Erkenntnis, daß die gewöhnlich geübten analytischen Methoden für die Untersuchung irgendwelcher Materien hier nicht zureichend sein können. Denn gerade so wie man Gefahr läuft, den totalen Zusammenbruch eines Uhrwerkes herbeizuführen, wenn man, während es läuft, hineingreift, um ein Rad herauszulösen, gerade so stürzt ein chemisches System, dessen einzelne Bestandteile sich gegenseitig äquilibrieren, zusammen, wenn man eine Veränderung daran vornimmt. Es ist eine der großen Errungenschaften der physikalischen Chemie, hier die Mittel gegeben zu haben, auch echte Gleichgewichtszustände untersuchen zu können.

Allerdings ist sicherlich die Gefahr, alle normalen Verhältnisse durch chemische Festlegung, durch Ausfällung, durch Ausschüttlung oder dergleichen aufzuheben, nicht immer gleich groß. Wo neue Gleichgewichte nach der Herausnahme eines Bestandteils sich nur außerordentlich langsam einstellen, wo also die „chemischen Widerstände“ bei den Reaktionen sehr groß sind, da gelingt eventuell die Feststellung der normalen Menge einer Komponente des Gleichgewichtssystems, noch bevor durch dessen Zusammenbruch alle Mengenverhältnisse und damit auch die Mengen der der Analyse unterworfenen Komponente geändert sind, wie es etwa gelingt, an einem nur mit sehr großer Reibung sich bewegenden, momentan im Gleichgewicht befindlichen Hebel das Gewicht an einem Hebelarm zu entfernen und es durch

Wägung zu bestimmen, noch ehe die Gleichgewichtsstörung das System erheblich aus seiner vorher eingehaltenen Gleichgewichtslage entfernt hat. Wo aber einer jeden Störung leicht und reibungslos eine Neueinstellung in ein anderes Gleichgewicht folgt, da sind auch besondere Hilfsmittel für die Untersuchung der unalterierten Systeme anzuwenden.

Und so ist es begreiflich, daß die Unzulänglichkeit der alten analytischen Methode sich vorzugsweise an den in den organischen Lösungen bestehenden Elektrolytgleichgewichten geltend gemacht hat. Denn die Ionenreaktionen verlaufen im allgemeinen mit einer außerordentlich großen Geschwindigkeit; daher erwies es sich ja als unmöglich, die Stärken der Säuren und Basen, welche von dem $H^{\cdot}$- und OH'-Gehalt ihrer Lösungen, also von dem Geichgewicht zwischen Ionen und undissoziierten Molekülen abhängen, mit dem viel verwendeten Titrationsverfahren zu ermitteln (S. 75); ebensowenig ließ sich titrimetrisch der wichtige Vorgang der Hydrolyse messen (s. S. 91); auch für die Untersuchung des Verhältnisses zwischen Eiweißkörpern und Elektrolyten mußte auf die spezifisch physikochemischen Verfahren verwiesen werden, welche später erörtert werden sollten (S. 98).

Es wird sich nun im folgenden vorzugsweise um die Besprechung derjenigen Methoden handeln, mit denen man die Konzentrationen der Wasserstoff- und Hydroxylionen messen kann. Unter den Ionen, welche wir in den Körperflüssigkeiten vorfinden, herrschen die anorganischen vor. Zählen wir die wichtigsten auf, so sind es: $H^{\cdot}$, $Na^{\cdot}$, $K^{\cdot}$, $NH_4^{\cdot}$, $Ca^{\cdot\cdot}$, $Mg^{\cdot\cdot}$; OH', Cl', HCO_3', H_2PO_4', HPO_4'', SO_4''. Von diesen können bisher nur die H- und OH-Ionen ohne Schwierigkeit, allenfalls auch noch die Cl- und SO_4-Ionen, direkt bestimmt werden [1]. Das ist aber von großer Wichtigkeit; denn $H^{\cdot}$ und OH' zeichnen sich, wie im Anorganischen, so auch im Organischen durch besondere Aktivität aus, wofür eine große Zahl von Beispielen angeführt werden wird, und beanspruchen darum auch ein besonderes Interesse.

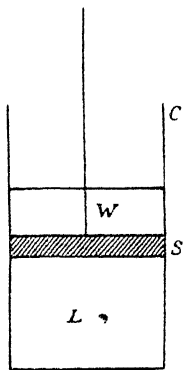
Die quantitative Bestimmung der $H^{\cdot}$- und OH'-Konzentration in physiologischen Lösungen geschieht im allgemeinen nach einem der folgenden zwei Prinzipien: entweder wird die Arbeit gemessen, die beim freiwilligen Ablauf einer jeden chemischen Reaktion gewonnen werden kann und so auch bei einer Reaktion, in der $H^{\cdot}$ oder OH' als aktive Massen auftreten, oder es wird ein chemisches Gleich-

[1] Über die indirekte Bestimmung mit der Methode der Kompensationsdialyse siehe S. 49.

gewicht untersucht, bei dem das Konzentrationsverhältnis der Einzelkomponenten vom $H^{\cdot}$- oder OH'-Gehalt mit abhängig ist und irgendwie quantitativ ermittelt werden kann. Das erste Prinzip findet Anwendung in der elektrischen Methode der Gaskettenmessung, das zweite in der Indikatorenmethode und beim Blut speziell auch in der Analyse des Gleichgewichts zwischen Bikarbonat und Kohlensäure. Als drittes Prinzip könnte an und für sich wohl noch die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit in Betracht gezogen werden, die, wie wir bereits (S. 69) sahen, den aktiven Massen proportional ist, es könnte also der zeitliche Verlauf einer Reaktion, etwa der Inversion des Rohrzuckers oder der Esterverseifung, deren Geschwindigkeit von der $H^{\cdot}$- bzw. der OH'-Konzentration abhängt, messend verfolgt werden; für den sehr kleinen $H^{\cdot}$- und OH'-Gehalt der meisten physiologischen Flüssigkeiten ist dies Verfahren aber im allgemeinen nicht empfindlich genug[1]).

Theorie der Konzentrationsketten. Die Arbeit, welche durch eine chemische Reaktion geleistet werden kann, kann unter bestimmten Umständen als elektrische Arbeit gewonnen werden; dabei ist es für uns wesentlich, daß der Umsatz in so engen Grenzen gehalten werden kann, daß das System praktisch seine Zusammensetzung nicht ändert. Den Zusammenhang zwischen chemischem Umsatz und elektrischer Arbeit können wir uns auf folgendem Wege klar machen:

Abb. 13.

Abb. 13 stelle eine osmotische Maschine dar, ähnlich der auf S. 18 abgebildeten; C sei ein Zylinder, in welchem ein aus einer semipermeablen Membran gebildeter Stempel S laufe. Unterhalb des Stempels befinde sich eine verdünnte Lösung L, oberhalb reines Wasser W. Mit diesem Apparat ist es möglich, durch Druck auf den Stempel die darunter befindliche Lösung zu konzentrieren, indem reines Lösungsmittel durch die Stempelsubstanz hindurchtritt. Die Rechnung ergibt, daß, wenn das ursprüngliche Lösungsvolumen v_1 durch die Abwärtsbewegung des Stempels bis auf das Volumen v_2 verkleinert wird, wobei der osmotische Druck der Lösung von p_1 bis p_2 ansteigt, bei

1) Ausführliche Angaben über die Bestimmung der $H^{\cdot}$-Konzentration, besonders auch in methodischer Hinsicht, findet man bei Sörensen in „Ergebnisse der Physiologie" **12** (1912); L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration, Berlin (Springer) 1914 und bei W. M. Clark, Determination of Hydrogen Ions. Baltimore 1920.

Vermeidung aller Energieverluste durch Reibung, also bei isothermer Leitung des Prozesses, pro Mol im Minimum die Arbeit:

$$A = RT \ln \frac{p_2}{p_1}$$

aufgewendet werden muß. Umgekehrt vermag dann die gelöste Substanz pro Mol unter den gleichen Bedingungen dieselbe maximale Arbeit zu leisten, wenn sie sich unter Aufwärtsschiebung des Stempels von v_2 auf v_1 ausdehnt. Setzen wir in der Gleichung statt der osmotischen Drucke die molekularen Konzentrationen und statt des natürlichen den dekadischen Logarithmus, so geht die Gleichung über in:

$$A = \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1} .$$

Dieses so ermittelte Arbeitsquantum vermag 1 Mol stets bei Vermeidung unnötiger Energieverluste in maximo zu leisten, wenn es von der höheren Konzentration c_2 auf die niedere c_1 übergeht; dabei geschieht die Arbeitsleistung auf Kosten der Umgebungswärme.

Wir wollen nun annehmen, daß zwei Lösungen von demselben binären Elektrolyten, aber von den verschiedenen Konzentrionen c_1 und c_2 unmittelbar aneinandergrenzen, und daß die an ein Grammäquivalent gebundene Elektrizitätsmenge von 96540 Coulomb $= 1F$ so durch die beiden Elektrolyte fließt, daß der positive Strom von der konzentrierteren Lösung (c_2) zur verdünnteren (c_1) gerichtet ist, so bewegt sich (nach S. 63) der Bruchteil $\frac{u}{u+v}$ eines Grammäquivalentes der Kationen in der Richtung des positiven Stromes, geht also von der Konzentration c_2 zur Konzentration c_1 über, und der Bruchteil $\frac{v}{u+v}$ an Anionen bewegt sich in der entgegengesetzten Richtung, von c_1 auf c_2. Der Molenbruch $\frac{u}{u+v}$ der Kationen kann dann dieselbe Arbeit leisten, die aufgewandt werden müßte, um ihn von der niedrigeren Konzentration c_1 auf die höhere c_2 zu bringen, also die Arbeit:

$$A_1 = \frac{u}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1} .$$

Zur Verschiebung der Anionen muß dann umgekehrt die Arbeit:

$$A_2 = \frac{v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}$$

verbraucht werden. Der Gesamtarbeitsgewinn kann also betragen:

$$A = A_1 - A_2 = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Diese Arbeit erscheint nun in einem galvanischen Element als elektrische Energie; es ist also, da die elektrische Energie als das Produkt von Volt × Coulomb definiert ist:

$$A = 96540\,\pi = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1},$$

wenn π die elektromotorische Kraft in Volt bedeutet; an der Grenze der beiden Elektrolyte wird also die Potentialdifferenz:

$$\pi = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{RT}{96540 . 0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}$$

herrschen (Nernst).

Es ist schon früher (S. 62) darauf hingewiesen worden, daß tatsächlich die Grenze zweier verschieden konzentrierter Elektrolytlösungen der Sitz einer elektromotorischen Kraft sein muß, welche ihre Ursache in der verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen hat; aus dieser letzteren resultiert das Bestreben der Kationen und Anionen, sich voneinander zu trennen, indem das geschwindere Ion dem langsameren im Konzentrationsgefälle vorauseilt und die verdünntere Lösung mit seiner elektrischen Ladung lädt, welche, je nachdem ob das Kation oder das Anion die größere Geschwindigkeit hat, positiv oder negativ ist. Nunmehr erfahren wir, wie sich nach Nernst[1]) die Größe dieser elektromotorischen Kraft berechnen läßt, und ersehen zugleich aus der angegebenen Gleichung, in welcher Beziehung diese Berechnung zu dem Problem der Messung von Ionenkonzentrationen steht, welches uns augenblicklich beschäftigt.

Geben wir der Gleichung für π zunächst noch eine etwas andere Form! R ist, in Kalorien ausgedrückt, gleich 1·99 (S. 16); ferner ist 1 Kalorie gleich 4·18 Volt × Coulomb, also $\frac{R}{F . 0{\cdot}4343} = 0{\cdot}0001983$. Wir erhalten demnach:

$$\pi = \frac{u-v}{u+v}\, 0{\cdot}0001983\, T \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Diese Formel ermöglicht die Berechnung von π für den einfachen Fall einer Konzentrationsdifferenz eines und desselben Elektrolyten. Grenzen verschiedene Leiter aneinander, so wird die Formulierung komplizierter. Für den uns später noch interessierenden Fall, daß zwei

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 613 (1888) u. **4**, 129 (1889).

verschiedene binäre Elektrolyte von gleicher Ionenkonzentration nebeneinander geschaltet sind, gilt die Formel von Planck:

$$\pi = 0{\cdot}0001983\, T \log \frac{u_1 + v_2}{u_2 + v_1},$$

in der u_1 und u_2 die Wanderungsgeschwindigkeit der beiden Kationen, v_1 und v_2 die der beiden Anionen bedeuten.

Flüssigkeits- und Elektrodenpotentiale. Die Gleichungen sind experimentell verifiziert worden. Rechnung und Versuch ergeben aber, daß diese elektromotorischen Kräfte an den Berührungsflächen zweier Elektrolytlösungen meistenteils sehr klein sind; so beträgt z. B., wie man sich leicht ausrechnen kann, für 1-norm. und $^1/_{10}$-norm. Salzsäure π nur 0·0375 Volt, und der Wert wird natürlich noch viel geringer, wenn die Wanderungsgeschwindigkeiten von Kation und Anion nicht so verschieden sind, wie gerade in diesem Fall bei $H^{\cdot}$ und Cl'.

Wenn also ein galvanisches Element, in dem verschiedene Elektrolyte aneinandergrenzen, wie z. B. in dem bekannten Daniellelement Zinksulfat und Kupfersulfat, eine bedeutend größere elektromotorische Kraft besitzt, so müssen die Hauptpotentialdifferenzen nicht an der Berührungsfläche der verschiedenen Lösungen, sondern an den Elektroden gelegen sein. Die Berechnung dieser Differenzen ist also vor allem wichtig; sie gestaltet sich einfach und ähnlich der der Konzentrationspotentialdifferenzen im Fall der sogenannten umkehrbaren Elektroden. Darunter versteht man aus noch zu erörternden Gründen Elektroden, deren Material sich in Ionenform in der sie umspülenden Lösung wiederfindet, also Zink in Zinksulfat, Silber in Silbernitrat u. dgl.

Der elektrolytische Lösungsdruck. Wenn eine Flüssigkeit mit einem Gasraum in Berührung gebracht wird, so verdampft ein Teil, bis der Gasraum mit Dampf gesättigt ist; dieser Sättigung entspricht bei einer bestimmten Temperatur ein bestimmter maximaler „Dampfdruck". In vollkommen analoger Weise löst sich ein fester Stoff in Berührung mit dem reinen Lösungsmittel bis zu einer bestimmten Sättigungskonzentration, welcher ein bestimmter osmotischer „Lösungsdruck" entspricht. Metalle haben nun die Eigentümlichkeit, wenn sie sich lösen, in Ionenform in Lösung zu gehen, man bezeichnet ihren Lösungsdruck als „elektrolytischen Lösungsdruck". Dessen Eigenart bringt es mit sich, daß er nicht durch eine analytische oder osmotische Methode gemessen werden kann, wie etwa der Lösungsdruck von Traubenzucker; denn sobald nur wenige Ionen etwa von Zink sich als $Zn^{\cdot\cdot}$ vom übrigen Metall losgelöst haben, entsteht ein beträchtlicher elektrostatischer Zug

;wischen dem durch die Ionen positiv geladenen Lösungsmittel und lem ebenso stark negativ geladenen Metall und verhindert ein weiteres, lem Lösungsdruck entsprechendes Abdissoziieren. Es besteht nun also ın der Grenze von Metall und Flüssigkeit eine — wie Helmholtz es ;enannt hat — „elektrische Doppelschicht“ von bestimmter Dichte. Der ;ättigungsdruck des Zinks kann aber trotzdem gemessen werden. Taucht twa Zink nicht in das reine Lösungsmittel Wasser ein, sondern in ine Lösung, welche von vornherein schon Zinkionen enthält, also in ie Lösung eines Zinksalzes, so kann eine $Zn^{\cdot\cdot}$-Konzentration C geınden werden, welche gerade dem Lösungsdruck des metallischen Zinks leich kommt, ihn kompensiert, so daß das Zink nunmehr keine Tenenz mehr hat, in Ionenform in Lösung zu gehen; man wird den Ein-'itt dieses Zustandes daran erkennen, daß das Zink, in diese Lösung ingetaucht, keine Ladung annimmt, während es sich in allen niedriger onzentrierten Lösungen von Zinksalz negativ lädt. Wird die $Zn^{\cdot\cdot}$-:onzentration C, welche dem elektrolytischen Lösungsdruck des Zinks ntspricht, aber überschritten, so muß $Zn^{\cdot\cdot}$ wie Traubenzucker aus ;iner übersättigten Lösung in Berührung mit ungelöstem Traubenzucker ısfallen, d. h. das Metall wird sich jetzt positiv laden; es besteht nun lso eine Doppelschicht von umgekehrter Richtung als ursprünglich, wo as Zink in reines Wasser eingetaucht wurde. Danach ist klar, daß ink, welches man mit einer Zinksalzlösung vom elektrolytischen Lösungsruck C des Zinks in Berührung bringt, keine elektrische Arbeit zu isten vermag, daß aber dann, wenn die $Zn^{\cdot\cdot}$-Konzentration nur den 'ert c hat, pro Mol $Zn^{\cdot\cdot}$ eine Arbeit geleistet werden kann, welche ɜn Wert:

$$A = \pi 2 F = \frac{RT}{0.4343} \log \frac{C}{c}$$

aben muß, $2F$, weil mit einem Mol des doppelt geladenen Zinkions 96540 Coulomb bewegt werden. Bei der Bildung einwertiger Ionen t danach die Potentialdifferenz zwischen einer metallischen lektrode und der ihre Ionen enthaltenden Lösung allgemein ıszudrücken durch:

$$\pi = \frac{RT}{0.4343 F} \log \frac{C}{c} = 0.0001983\, T \log \frac{C}{c}$$

(ernst)[1].

Aus dieser Betrachtung geht nun auch hervor, was man unter ner „umkehrbaren oder reversiblen Elektrode“ zu verstehen hat, näm-

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 639 (1888).

lich eine solche, an der der Vorgang der Ionenbildung reversibel geleitet werden kann; das ist aber nur dann möglich, wenn der Elektrolyt dieselben Ionen enthält, welche die Elektrode zu bilden vermag.

Im allgemeinen sind die Elektroden Kationenbildner, weil sie meist aus Metallen bestehen. Es können aber auch Chlor, Brom, Jod u. a. als Elektroden dienen, und diese bilden dann Anionen.

Ein einfaches Maß für die Tendenz zur Ionenbildung, für die Größe des elektrolytischen Lösungsdruckes gewinnt man, entsprechend der eben gegebenen Formel für umkehrbare Elektroden, wenn man die Elektrodensubstanzen mit Lösungen in Berührung bringt, welche sämtlich die Ionen, die jeweils von der Elektrodensubstanz gebildet werden können, in der gleichen Konzentration c enthalten, und wenn man die elektromotorischen Kräfte π dieser umkehrbaren Elektroden bestimmt. In diesem Sinn sind die folgenden π-Werte [1]) von Elektroden, deren Elektrolyte in Bezug auf das Elektrodenion die Konzentration 1 haben, ein Maß für die elektrolytischen Lösungsdrucke; die Plus- und Minuszeichen in der Tabelle geben den Ladungssinn der Elektrode an; das Potential der Wasserstoffelektrode in 1-norm. $H^{\cdot}$ (siehe S. 110) ist willkürlich gleich 0 gesetzt [2]), und auf diesen Wert sind die übrigen Werte bezogen [3]):

K =	(—3·1)	*Cu* =	+0·329
Na	(—2·7)	*Hg*	+0·753
Ba	(—2·7)	*Ag*	+0·771
Ca	(—2·55)	*Pt*	+0·863
Mg	(—1·482)	*J*	+0·520
Mn	—1·075	*Br*	+0·993
Zn	—0·770	*Cl*	+1·353
Co	—1·232	SO_4	+1·9
Ni	—0·228	HSO_4	+2·6
Pb	—0·151		

Man ersieht aus dieser Tabelle, daß die „unedlen" Metalle eine starke Tendenz haben, Ionen zu bilden, d. h. in Salzform überzugehen, während bei den „edlen" Metallen diese Tendenz gering ist.

Das Daniellelement. Rekapitulieren wir nun kurz zusammenfassend die eben gewonnenen Erfahrungen über die Bedeutung des Elektrodenpotentials, des

---

[1]) Nach Wilsmore, Zeitschr. f. physik. Chemie **36,** 91 (1901), ferner **35,** 291 (1900) u. W. Ostwald, ebenda **35,** 333 (1900).

[2]) Siehe die Potentialsammlung von Abegg, Auerbach u. Luther, Abhandl. der Bunsen-Gesellsch. Nr. 5, Halle 1911.

[3]) Die eingeklammerten Werte sind nicht sehr zuverlässig; sie sind nicht durch direkte Messung reversibler Elektroden, sondern auf Umwegen bestimmt worden, auf die ich hier nicht eingehen kann.

Lösungsdruckes, des Einflusses der Ionenkonzentrationen an dem Beispiel der Betätigungsweise eines galvanischen Elementes. In dem bekannten Daniellelement $Zn \mid ZnSO_4 \mid CuSO_4 \mid Cu$ herrschen an den Elektroden die einander entgegengerichteten Potentialdifferenzen:

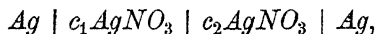
$$\pi_1 = \frac{0{\cdot}0001983\ \mathrm{T}}{2} \log \frac{C_{Zn}}{c_{Zn}} \quad \text{und} \quad \pi_2 = \frac{0{\cdot}0001983\ \mathrm{T}}{2} \log \frac{C_{Cu}}{c_{Cu}}.$$

Da der Lösungsdruck C_{Zn} größer ist als C_{Cu}, so geht, wenigstens bei der gewöhnlichen Elektrolytfüllung des Elementes, der positive Strom im Element vom Zink zum Kupfer, und seine elektromotorische Kraft ist, wenn wir das Berührungspotential an der Elektrolytgrenzfläche vernachlässigen:

$$\pi = \pi_1 - \pi_2 = \frac{0{\cdot}0001983\ \mathrm{T}}{2} \left(\log \frac{C_{Zn}}{c_{Zn}} - \log \frac{C_{Cu}}{c_{Cu}}\right).$$

Im allgemeinen benutzt man zur Füllung des Daniells einerseits verdünnte Schwefelsäure, d. h. eine Lösung, die nur sehr wenig $Zn^{\cdot\cdot}$ enthält, um den Potentialsprung am Zinkpol recht groß zu machen, andererseits konzentrierte Kupfersulfatlösung, um den Sprung am Kupferpol recht klein zu machen. Dann ist die elektromotorische Kraft, die in Richtung vom Zink zum Kupfer wirkt, so groß wie möglich. Wenn man aber die Konzentration des $Cu^{\cdot\cdot}$ sehr stark herabsetzt, was am einfachsten durch Zusatz von Kaliumzyanid zur Vitriollösung geschieht, da sich dann das komplexe, fast keine Cu-Ionen bildende Salz $K_2(CuCy_4)$ bildet (s. dazu Kap. 9), so kehrt die Stromrichtung um, weil nun die Potentialdifferenz am Kupferpol wegen der Kleinheit von c_{Cu} über die am Zinkpol überwiegt; das Element arbeitet also im entgegengesetzten Sinne wie sonst.

Berechnung der elektromotorischen Kraft einer Konzentrationskette. In der Formel der elektromotorischen Kraft des Daniellelementes sind außer π zwei Unbekannte enthalten, nämlich C_{Zn} und C_{Cu}; die Übereinstimmung mit der Nernstschen Theorie der Stromerzeugung und der Wirklichkeit läßt sich also hier nicht ohne weiteres durch Rechnung zeigen. Aber leicht möglich ist es bei manchen der sogenannten Konzentrationsketten, d. h. bei Ketten, in denen zwei Lösungen desselben Elektrolyten, die sich nur durch eine Konzentrationsdifferenz voneinander unterscheiden, nebeneinander geschichtet sind. Taucht man in die beiden Lösungen gleiche Elektroden, konstruiert man z. B. eine Kette:

$$Ag \mid c_1 AgNO_3 \mid c_2 AgNO_3 \mid Ag,$$

in der die Konzentration c_2 über c_1 überwiegt, so ist die vollständige Berechnung von deren Spannung und der Vergleich des gefundenen Wertes mit dem gemessenen möglich. Denn die Spannung ist:

$$\pi = 0{\cdot}0001983\ \mathrm{T} \log \frac{C}{c_1} - 0{\cdot}0001983\ \mathrm{T} \log \frac{C}{c_2} - \frac{u - v}{u + v} 0{\cdot}0001983 \log \frac{c_2}{c_1},$$

$$\text{oder: } \pi = 0{\cdot}0001983\ \mathrm{T} \log \frac{c_2}{c_1} - \frac{u - v}{u + v}\, 0{\cdot}0001983\ \mathrm{T} \log \frac{c_2}{c_1},$$

$$\text{oder: } \pi = \frac{2v}{u+v} 0{\cdot}0001983 \text{ T} \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Die einzige Unbekannte C außer dem gesuchten π hebt sich also heraus. In derartigen Versuchen bestätigt die Praxis die Theorie aufs vollkommenste.

Die Säure-Alkalikette und die Dissoziationskonstante des Wassers. Zu den Konzentrationsketten gehört auch die Becquerelsche Säure-Alkalikette. Taucht man Platinelektroden einerseits in Säure, andererseits in Lauge, so erhält man ein Element von ziemlich starker Spannung. Damit diese konstant ist, muß das Platin an beiden Polen mit Sauerstoff oder mit Wasserstoff gesättigt sein; das ist am ehesten möglich, wenn Platinblech mit einem feinen Überzug von elektrolytisch niedergeschlagenem Platinmohr versehen wird, das wegen seiner der feinen Metallverteilung entsprechenden enormen Oberfläche besonders befähigt ist, Gase zu absorbieren. Die Sättigung mit dem Gas nimmt man in der Weise vor, daß man die „platinierten" Platinbleche nur ein wenig in die Elektrolyte eintauchen, im übrigen in eine abgeschlossene Atmosphäre von Sauerstoff oder von Wasserstoff hineinragen läßt[1]. Solche „Gaselektroden" verhalten sich ganz wie metallische; Wasserstoffelektroden liefern Wasserstoffionen, Sauerstoffelektroden durch Reaktion von $2H_2O$ mit O_2 Hydroxylionen. Das als Träger der Gase und als Leiter der Elektrizität dienende Platin dissoziiert natürlich dazu noch Platinionen ab, wenn auch seiner Natur als Edelmetall entsprechend sehr wenige; diese spielen aber, da die Elektrolytlösungen keine Platinionen sonst enthalten, und die Lösungsdrucke darum gleich stark in entgegengesetzten Richtungen wirken, keine Rolle.

Bauen wir nun die „Gaskette" aus Wasserstoffelektroden, normaler Säure und Lauge auf, so tritt der positive Strom an der Säureelektrode aus; die elektromotorische Kraft beträgt bei 18° ungefähr 0·76 Volt. Diese Spannung ist die Summe dreier Potentialdifferenzen. An der Säureelektrode ist die Differenz:

$$\pi_1 = 0{\cdot}0001983 \text{ T} \log \frac{C}{c_1},$$

wo C den elektrolytischen Lösungsdruck des Wasserstoffes, c_1 die Konzentration $H^{\cdot}$ in der Säure bedeutet. Diese ist in der 1-Normallösung einer starken Säure etwa 0·80, da die Säure ungefähr zu 80% dissoziiert ist. An der Alkalielektrode herrscht die Spannung:

$$\pi_2 = 0{\cdot}0001983 \text{ T} \log \frac{C}{c_2},$$

[1]) Siehe darüber Smale, Zeitschr. f. physikal. Chemie **14**, 577 (1894).

, ist ein geringer, wenn auch endlicher Wert von $H^{\cdot}$, da ja das
/asser, wie wir früher (S. 88) sahen, in schwachem Maße in $H^{\cdot}$ und
$)H'$ dissoziiert ist. Zwischen den an Ionen gleich konzentrierten
ösungen von Natronlauge und Salzsäure endlich herrscht die Potential-
ifferenz:

$$\pi_3 = 0{\cdot}0001983\,\mathrm{T}\log\frac{u_{Na}+v_{Cl}}{u_H+v_{OH}}.$$

Die Gesamtspannung der Kette H_2 | norm. $NaOH$ | norm. HCl | H_2
'gibt sich danach zu:

$$= \pi_2 - \pi_1 + \pi_3 = 0{\cdot}76 = 0{\cdot}0001983\,\mathrm{T}\log\frac{0{\cdot}8}{c^2} + 0{\cdot}0001983\,\mathrm{T}\log\frac{109}{492},$$

ıd daraus berechnet sich c_2 zu $1\,.\,10^{-14}$. Da die Konzentration an
ydroxylionen in der Lauge 0·8 beträgt, so ergibt sich auf diese Weise
r die Dissoziationskonstante des Wassers in recht guter Überein-
immung mit dem von Kohlrausch durch Leitfähigkeitsmessungen
fundenen Wert (S. 89) $[H^{\cdot}]\,.\,[OH'] = 1\,.\,10^{-14}\,.\,0{\cdot}8 = 0{\cdot}8\,.\,10^{-14}$
'stwald, Arrhenius, Nernst)[1]).

An Stelle der Wasserstoffelektroden kann man prinzipiell ebenso gut
ıch Sauerstoffelektroden benutzen, die, wie schon gesagt wurde, als
ydroxylelektroden fungieren. Die elektromotorische Kraft der Kette
; genau die gleiche wie bei Beschickung mit Wasserstoff, so wie die
ıeorie es auch verlangt. In diesem Falle ist die Unbekannte die
ɔnzentration der Hydroxylionen in der normalen Säure, und diese
uß wegen der gleich starken Dissoziation der normalen Säure und
r normalen Lauge ebenso groß sein, wie die der Wasserstoffionen
der Lauge.

Messung der $H^{\cdot}$- und OH'-Konzentration mit der Gaskette; der
asserstoffexponent p_h. In der Verwendung der Gaselektroden
ıben wir nun ein Mittel gefunden, $H^{\cdot}$ und OH' in der für
ısere Zwecke erwünschten Weise, nämlich bei Aufrecht-
haltung etwaiger bestehender Gleichgewichtszustände zu
essen. Immer wenn man das Kontaktpotential zwischen einer zu
alysierenden Lösung, die die Ionen des Wassers enthält, und einer
.uge, bzw. Säure von bekannter Konzentration ausschalten oder hin-
ichend verkleinern kann — und wir werden (Seite 128) Mittel kennen

---

[1]) Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **11,** 521 (1893); Arrhenius, ebenda **11,**
; (1893); Nernst, ebenda **14,** 155 (1894). Ferner Wijs, Zeitschr. f. phys. Chemie
, 514 (1893); Shields, ebenda **12,** 167 (1893) u. C. W. Kanolt, Journ. Amer.
em. Soc. **29,** 1402 (1907).

lernen, dies zu erreichen — dann kann man auch mit Wasserstoff- oder Sauerstoffelektroden die Menge der H- oder OH-Ionen bestimmen. In der Praxis arbeitet man nur mit Wasserstoffelektroden, weil an Sauerstoffelektroden Störungen verschiedener Art zu befürchten sind.

Man mißt also direkt stets nur die Wasserstoffzahl (s. S. 89) $[H^{\cdot}]$, kann aber aus dieser jederzeit nach der Gleichung $[H^{\cdot}] . [OH'] = k_w$ (s. S. 89) die zugehörigen $[OH^{\cdot}]$-Werte berechnen.

Hat man bei einer Wasserstoffkette, in der das Kontaktpotential zwischen den zwei Elektrolytlösungen ausgeschaltet ist, die elektromotorische Kraft $\pi = 0{\cdot}0001983\,T \log \frac{a}{x}$ gemessen, wobei a die bekannte, x die unbekannte $H^{\cdot}$-Konzentration bedeutet, so führt die Ausrechnung zunächst auf den negativen Logarithmus von x:

$$-\log x = \frac{\pi}{0{\cdot}0001983\,T} - \log a.$$

Dieser ist von Sörensen[1]) als ein sehr bequemes Maß für die Wasserstoffzahl $[H^{\cdot}]$ eingeführt worden. In allen physiologischen Flüssigkeiten ist nämlich $[H^{\cdot}]$ kleiner als 1, meist sehr klein, im Blut z. B. ungefähr $0{\cdot}5 . 10^{-7} = 10^{-7{\cdot}3}$. Der negative Logarithmus von $10^{-7{\cdot}3}$ ist 7·3, also eine positive Zahl. Man setzt also an Stelle des umständlichen Ausdrucks für $[H^{\cdot}]$ $(10^{-7{\cdot}3})$ seinen negativen Logarithmus (7·3). Sörensen hat ihm die Bezeichnung Wasserstoffexponent gegeben und dafür das Zeichen p_h eingeführt.

Elektrochemische Messung anderer Ionenkonzentrationen. Die Anwendungen auf physiologische Probleme sollen erst später erörtert werden. Zuvor soll jedoch die hier naheliegende Frage beantwortet werden, ob sich nicht die Messung der übrigen, für physiologische Fragen belangreichen Ionen nach dem gleichen Prinzip durchführen läßt. Das ist nun leider nur in beschränktem Maße der Fall. Die Bestimmung der Konzentration mancher Schwermetallionen würde allerdings keine Schwierigkeiten bieten; man hätte nur nötig, Konzentrationsketten mit den verschiedenen Metallen als umkehrbaren Elektroden zu formieren. Aber die Schwermetalle kommen für physiologische Probleme so gut wie gar nicht in Betracht. Viel wichtiger sind wegen ihrer Beziehungen zu den organischen Kolloiden (Kap. 5) und zu zahlreichen Lebensäußerungen (siehe Kap. 7, 9 u. 10) die Ionen der Leichtmetalle, wie Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium. Aber die

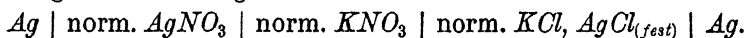
---

[1]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131 (1909).

ersetzlichkeit der reinen Metalle in Gegenwart von Wasser bereitet er Schwierigkeiten.

Drucker[1]) hat jedoch für das Barium eine Meßmethode angegeben, die sich elleicht auch bei den anderen Metallen bewährt. Man bereitet sich ein 0·1%iges riumamalgam, das in einem evakuierten Gefäß aufgehoben wird. Aus diesem fäß läßt man erst im Moment des Gebrauchs das Amalgam in die Elektrodenfäße einlaufen, gibt dazu die zu vergleichenden luftfreien Lösungen und mißt fort. Erst nach mehreren Minuten entwickelten sich störende Gasblasen[2]).

Einfacher ist die Messung der Anionkonzentrationen. Man bestimmt re Konzentration allerdings nicht den früheren Bemerkungen entrechend, indem man aus ihnen Elektroden formiert analog den Hydrylelektroden, etwa indem man durch Beladen von Platin mit gasrmigem Chlor Chlorelektroden herstellt; das ist möglich, aber wegen r chemischen Aktivität des Chlors in vielen Fällen ganz unzweckäßig. Auf einem Umwege gelangt man jedoch zum Ziel. Zur Eruterung diene die folgende Kette:

$$Ag \mid \text{norm. } AgNO_3 \mid \text{norm. } KNO_3 \mid \text{norm. } KCl, AgCl_{(fest)} \mid Ag.$$

e eine Silberelektrode ist also mit dem außerordentlich schwer löshen Chlorsilber bedeckt, und auf dieses ist normale Chlorkaliumlösung schichtet. Zwischen diese und die die andere Elektrode umspülende lbernitratlösung ist die normale Salpeterlösung nur geschaltet, um die ederschlagsbildung bei der Berührung von $Ag^{\cdot}$ und Cl' zu verndern. Die Kette ist eigentlich nichts weiter als eine Konzentrationstte für Silberionen, denn entsprechend der freilich geringfügigen slichkeit des Chlorsilbers sind Silberionen in der Chlorkaliumlösung thalten. Mißt man nun die Spannung dieser Kette und zieht die bechenbaren Potentialdifferenzen an den zwei Berührungsstellen der drei sungen in Betracht, so kann man den Gehalt an $Ag^{\cdot}$ in der Chlorliumlösung berechnen. Dieser ist nun im allgemeinen ganz davon abngig, wieviel Chlorionen anwesend sind; denn der Gehalt wird stets rch die Gleichung:

$$[Ag^{\cdot}] \cdot [Cl'] = k$$

regelt sein. Jedem schwerlöslichen Salz, dessen Lösung mit Bodenrper in Berührung ist, entspricht ja ein Löslichkeitsprodukt, das nicht erschritten werden kann (S. 79). Bestimmt man also in der behriebenen Kette $[Ag^{\cdot}]$, und kennt man das Löslichkeitsprodukt des lorsilbers k, so kennt man auch den Chlorionengehalt der Chlorliumlösung. Man kann die Richtigkeit dieser Überlegungen für den

---

[1]) Drucker, Zeitschr. f. Elektroch. 19, 804 (1913).

[2]) Siehe auche die Methode der Kompensationsdialyse von Michaelis und ona, S. 49.

besprochenen Fall nachweisen; denn den Gehalt an Cl' in einer normalen KCl-Lösung weiß man von vornherein, und k findet man durch Leitfähigkeitsbestimmungen an reinem Wasser, das mit Chlorsilber geschüttelt ist[1]).

Ähnlich wie in diesem Falle für das Anion Cl' lassen sich mit anderen Ketten andere Anionen quantitativ feststellen. Das prinzipiell Wichtige an der Methode ist die Herstellung einer Elektrode, die mit einem schwerlöslichen Salz des Elektrodenmetalls bedeckt ist und eintaucht in die Lösung eines leichtlöslichen Salzes, dessen zu messendes Anion mit dem Anion des schwerlöslichen Salzes übereinstimmt. Eine ähnliche, besonders genau reproduzierbare Elektrode für Chlorionenbestimmung ist dementsprechend die Kalomelelektrode $Hg \mid HgCl_{fest}$, KCl, Ostwalds „Normalelektrode", die, wie wir noch sehen werden, bei physiologischen Versuchen viel verwendet wird. Quecksilber ist wegen der Schwerlöslichkeit der Merkurosalze überhaupt sehr geeignet zum Aufbau von Elektroden, mit denen man Anionen bestimmen kann. Zur SO_4''-Bestimmung kann z. B. die Elektrode von Bugarszky[2]) $Hg \mid HgSO_{4fest}$, K_2SO_4, zur Br'-Bestimmung die Elektrode $Hg \mid HgBr_{fest}$, KBr Verwendung finden.

Die folgende Tabelle enthält einige Potentialwerte für Hg-Elektroden bei verschiedenen Temperaturen, das Potential einer Wasserstoffelektrode in 1-norm. $H^{\cdot}$ gleich Null gesetzt[3]):

Elektrode		0°	18°	25°
Hg	$HgCl$, 0·1 KCl	+0·337	+0·337	+0·337
Hg	$HgCl$, 1·0 KCl	+0·289	+0·286	+0·285
Hg	Hg_2SO_4 0·1—0·5 H_2SO_4		+0·68	
Hg	HgO, 0·1 $NaOH$	+0·184		+0·166
Hg	HgO, 1·0 $NaOH$	+0·133		+0·111

Messung der Wasserstoffzahl mit Indikatoren. Ein Indikator ist in den meisten Fällen eine schwache Säure, deren undissoziierte Moleküle anders gefärbt sind als die Anionen. Nach dem Massenwirkungsgesetz muß das Verhältnis von Ionen und Molekülen und somit die Farbe von

---

[1]) Das sich dann auflösende Chlorsilber kann man wegen der minimalen Konzentration als vollständig dissoziiert ansehen. Die Leitfähigkeit der Lösung ist daher ein Maß für alles in Lösung befindliche $AgCl$. Wäre dessen Menge 1 Mol in 1 Liter, so betrüge die Leitfähigkeit μ_∞ (nach S. 64) $u + v = 119{\cdot}8$. Beträgt sie aber nur x, so sind nur $\frac{x}{119{\cdot}8}$ Mole in einem Liter enthalten. Bei Ausführung der Messung findet man, daß die gesättigte $AgCl$-Lösung bei 18° 0·0000117-normal ist.

[2]) Bugarszky, Zeitschr. f. anorg. Chemie 14, 145 (1897).

[3]) Auerbach, Zeitschr. f. Elektroch. 18, 13 (1912).

der $H^{\cdot}$-Konzentration abhängen; eine weitere Folge des Massenwirkungsgesetzes ist es, daß, je größer die Dissoziationskonstante der Indikatorsäure ist, eine umso größere $H^{\cdot}$-Konzentration nötig ist, um den Farbenumschlag herbeizuführen. Damit ist das Prinzip für eine Messung von p_h gegeben: man stellt sich durch geeignete Elektrolytmischung (s. S. 77) und S. 121) eine Stufenfolge von $H^{\cdot}$-Konzentrationen her und eicht die Gemische mit Hilfe der Gaskettenmethode genau auf p_h; darauf probiert man eine Serie von Indikatoren aus, die bei den verschiedenen p_h in ihrer Farbe umschlagen. Alsdann ist man in der Lage, für irgendeine zu analysierende Lösung die Wasserstoffzahl anzugeben, sobald man den Indikator festgestellt hat, dessen Farbe in der Lösung eben umschlägt[1]).

Indikatorentabellen zur p_h-Bestimmung sind zuerst von Friedenthal[2]), Salm[3]) und von Nernsts Schülern Salessky[4]) und Fels[5]) ausgearbeitet worden. Doch sind für den Gebrauch zur Analyse physiologischer Flüssigkeiten besondere Anforderungen zu stellen, da es sich gezeigt hat, daß der Farbumschlag außer von der $H^{\cdot}$-Konzentration auch noch von der Konzentration der anwesenden Eiweißstoffe [Sörensen[6])] und der der Neutralsalze [v. Szyskowski[7]), Michaelis und Rona[8])] abhängt. Besonders der „Eiweißfehler" ist bei der Auswahl der Indikatoren für physiologische Zwecke sehr zu berücksichtigen. Die folgende kleine Tabelle nach Sörensen gibt von den in Betracht kommenden Fehlergrößen einen Begriff:

Messung von p_h mit:	saure Peptonlösung	saure Hühnereiweißlösung
Gaskette	2·59	2·49
Methylviolett	2·55	2·53
Benzolazoanilin	2·61	2·80
p-Benzolsulfosäureazobenzylanilin	2·83	3·68
Kongorot	3·99	5·30

1) Einen schönen Vorlesungsversuch zur Demonstration der Indikatorenfunktion gab Nernst an (Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 3178, 1909).

2) Friedenthal, Zeitschr. f. Elektrochem. **10**, 113 (1904); Zeitschr. f. allg. Physiol. **4**, 44 (1904).

3) Salm, Zeitschr. f. physik. Chemie **57**, 471 (1907); **63**, 83 (1908); Salm und Friedenthal, Zeitschr. f. Elektrochemie **13**, 125 (1907).

4) Salessky, Zeitschr. f. Elektrochemie **10**, 204 (1904).

5) Fels, ebenda **10**, 208 (1904).

6) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131 (1909), auch Walbum, ebenda **48**, 291 (1913).

7) v. Szyskowski, Zeitschr. f. physik. Chem. **58**, 420 (1907).

8) Michaelis u. Rona, Zeitschr. f. Elektrochemie **14**, 251 (1908).

Danach sind also Methylviolett und Benzolazoanilin auch in Gegenwart der Eiweißkörper brauchbar; denn die p_h-Werte, die sie anzeigen, stimmen mit den durch Gaskettenmessung ermittelten überein. Anders bei den übrigen drei Indikatoren, deren Umschlag mehr oder weniger erheblich nach der alkalischen Seite verschoben ist. Man würde also großen Fehlerquellen ausgesetzt sein, wenn man den Eiweißeinfluß nicht sorgfältig bei der Zusammenstellung der Indikatoren in Betracht zöge, und leider wird der Wert der Methode dadurch eingeschränkt, daß für gewisse Reaktionsgebiete überhaupt keine ganz einwandfreien Indikatoren zu finden sind; das gilt z. B. gerade für die Untersuchung des eiweißreichen Blutserums.

Weniger gefährlich ist der „Salzfehler"[1]. Er hat eine störende Größe im allgemeinen nur bei höheren Salzkonzentrationen, wie z. B. denen des Meerwassers. Der Farbenumschlag kann dann je nach der Art des Indikators durch die Salze entweder nach der sauren (+) oder nach der alkalischen Seite (—) verschoben werden, wie die folgende Tabelle nach Sörensen und Palitzsch[2] und Wells[3] lehrt, die die Korrektionsglieder der Wasserstoffexponenten bei Salzgehalten enthält, die für Meerwasseruntersuchungen in Frage kommen.

	bei 35‰ Salz	bei 20‰ Salz
p-Nitrophenol	— 0·12	— 0·08
Neutralrot	+ 0·10	+ 0·05
Kresolrot	— 0·07	— 0·01
α-Naphtholphthalein	— 0·16	— 0·11
Phenolphthalein	— 0·21	— 0·16

Wählt man nun unter möglichster Berücksichtigung dieser Fehlerquellen Indikatoren für die verschiedenen Reaktionsstufen aus, so kann man etwa zu folgender Zusammenstellung gelangen, die hauptsächlich auf Sörensen zurückgeht[4] (s. S. 117).

Die Zusammenstellung zeigt, daß es im allgemeinen eine relativ breite Zone von p_h-Werten ist, innerhalb deren ein Indikator über

---

[1]) Zur Natur des „Salzfehlers" siehe Michaelis und Rona l. c., ferner Biochem. Zeitschr. **23**, 61 (1909); Wo. Ostwald, Kolloidzeitschr. **10**, 97 (1912), Kruyt und Kolthoff, ebenda **21**, 22 (1917); Michaelis und Gyemant, Biochem. Zeitschr. **109**, 165 (1920).

[2]) Sörensen und Palitzsch, ebenda **24**, 387 (1910) und **51**, 307 (1913).

[3]) Wells, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **42**, 2160 (1920).

[4]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 253 (1909), **22**, 352 (1910), Ergebnisse der Physiologie 1912.

Indikator	p_h-Bereich des Farbenumschlags	Farbenumschlag sauer-alkalisch	Herstellung der Indikatorlösung
Methylviolett	0·1—3·2	grünblau-violett	für p_h = 0·1—0·5 0·5‰, für p_h = 1·5—3·2 0·1‰ in Wasser
Mauvein	0·1—2·9	grünblau-violett	für p_h = 0·1—1·5 0·5‰, für p_h = 1·5—2·9 0·1‰ in Wasser
Tropäolin 00	1·4—2·6	rot-gelb	0·1‰ in Wasser
Metanilgelb extra	1·3—2·3	rot-gelb	0·1‰ in Wasser
Rotkohlauszug	2·0—4·5	rot-blau	500 g zerkl. Rotkohl 2 Tage in 500 g 96% Alkohol, dann filtrieren
Methylorange	3·1—4·4	rot-gelb	0·1‰ in Wasser
Methylrot	4·2—6·3	rot-gelb	0·1 g in 300 Alkohol + 200 W.
p-Nitrophenol	5·0—7·0	farblos-gelb	0·1 g in 15 Alkohol + 235 W.
Neutralrot	6·8—8·0	rot-orange	0·1 g in 500 Alkohol + 500 W.
Rosolsäure	6·9—8·0	gelbrosa-rot	0·4 g in 400 Alkohol + 600 W.
Kresolrot	6·5—8·5	gelb-rot	0·2‰ in Alkohol
Tropäolin 000	7·6—8·9	orangegelb-rot	0·1‰ in Wasser
α-Naphtholphthalein	7·3—8·7	rötlich-grün	0·1 g in 150 Alkohol + 100 W.
Phenolphthalein	8·3—10·0	farblos-rosa	0·1 g in 100 Alkohol + 100 W.
Thymolphthalein	9·3—10·5	farblos-blau	0·1 g in 125 Alkohol + 125 W.
Alizaringelb R	10·1—12·1	gelb-rot	0·1‰ in Wasser
Tropäolin 0	11·1—12·7	grüngelb-orange	0·1‰ in Wasser

verschiedene Nuancen von einer Farbe in die andere umschlägt[1]. Will man also die Reaktion einer zu analysierenden Lösung möglichst genau festlegen, so hat man so zu verfahren, daß man zuerst den Indikator aufsucht, der in der Lösung umschlägt, und daß man dann durch passende Mischung von den zur Eichung der Indikatoren hergestellten Lösungen (s. S. 115) eine feinere Abstufung von p_h herstellt, diese Mischungen mit dem Indikator versetzt und nun die Farbennuance ausprobiert, die möglichst genau mit der Übergangsfarbe der Lösung übereinstimmt[2].

Es gibt noch ein zweites Verfahren, den Wasserstoffexponenten mit Indikatoren zu bestimmen (Michaelis)[3], welches vor dem vorigen den Vorzug hat, daß erstens das Zurückgreifen auf geeichte Elektrolytlösungen verschiedener Reaktion dabei entbehrlich ist, und daß zweitens die p_h-Messung auch bei sehr ver-

[1] Über andere geeignete Indikatorentabellen s. Lubs und W. M. Clark, Journ. of the Washington Acad. of Sciences **5**, 609 (1915).

[2] Genauere Angaben über die Technik der Indikatorenmethode siehe bei Sörensen, Ergebnisse der Physiologie 1912. L. Michaelis, die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914. L. Michaelis, Praktikum der physikal. Chemie. Berlin 1921. Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. An den gleichen Stellen auch Mitteilungen über Kunstgriffe, um gefärbte Lösungen mit der Indikatormethode zu untersuchen.

[3] Michaelis und Gyemant, Biochem. Zeitschr. 109, 165 (1920).

schiedenen Temperaturen leicht ausgeführt werden kann. Für dieses Verfahren kann man nur solche Indikatoren anwenden, welche einfarbig sind, also z. B. von farblos in gelb oder rot umschlagen; die farblose Form ist dabei die der undissozierten Säure, gefärbt ist das Anion. Versetzt man nun eine Menge der zu analysierenden Lösung mit einer bestimmten Menge von einem Indikator, der in der Lösung umschlägt, und versetzt man die gleiche Menge einer stark alkalischen Lösung mit der gleichen Menge Indikator, so ist die Farbentiefe der zweiten Lösung infolge vollständiger Dissoziation des Indikators in seine Ionen maximal, die Farbentiefe der ersten Lösung dagegen ein dem Dissoziationsgrad des Indikators entsprechender Bruchteil des Farbmaximums. Das Verhältnis der Farbtiefen der beiden Lösungen ist also gleich dem Dissoziationsgrad α des Indikators in der fraglichen Lösung. Nun gilt aber nach dem Massenwirkungsgesetz in seiner Anwendung auf schwache Säuren $\frac{\alpha[H^{\cdot}]}{1-\alpha} = k$ (siehe S. 65); kennt man also die Dissoziationskonstante k des Indikators, so kann man $[H^{\cdot}]$ berechnen, bzw.:

$$p_h = -\log k + \log \frac{\alpha}{1-\alpha}.$$

Praktisch verfährt man für die Bestimmung von α so, daß man ein bestimmtes Quantum der fraglichen Lösung mit einer bestimmten Menge Indikator versetzt und dann zu dem gleichen Quantum einer 0,01 n. $NaOH$ so viel Indikator hinzugibt, daß die Farbtiefe beider Lösungen genau die gleiche ist. Das Verhältnis der beiden Indikatorenmengen ist dann gleich α.

Indikatoren, die sich nach Michaelis für sein Verfahren eignen sind in der folgenden Tabelle mit dem p_h-Bereich ihres Farbenumschlags und mit dem negativen Logarithmus ihrer Dissoziationskonstanten im Temperaturbereich von 10°—50° angegeben:

Indikator	p_h-Bereich des Farbenumschlags	negativer Logarithmus der Dissoziationskonstanten bei 10°	20°	30°	40°	50°
β-Dinitrophenol	1·7—4·4	3·74	3·68	3·62	3·56	3·51
α-Dinitrophenol	2·0—4·7	4·11	4·05	3·99	3·93	3·85
p-Nitrophenol	4·7—7·9	7·27	7·16	7·04	6·93	6·81
m-Nitrophenol	6·3—9·0	8·43	8·32	8·21	8·09	7·99
Phenolphthalein	8·5—10·5	9·82	9·70	9·58	9·46	9·34
m-Nitrobenzolazosalizylsäure	10·2—12·0	11·26	11·13	11·00	10·87	10·74

Der Eiweiß- und Salzfehler dieser Indikatoren ist ziemlich klein[1]).

Titration physiologischer Lösungen; die Reaktionsregulatoren oder Puffer. Bevor wir nun dazu übergehen, die Gasketten- und die Indikatorenmethode auf die Frage nach der von der Wasserstoffzahl abhängigen Reaktion der Körperflüssigkeiten anzuwenden, wollen wir einen Blick auf die älteren Verfahren werfen, die Reaktion der Körperflüssigkeiten zu bestimmen. Dies geschah durch Titration; aber heute ist es ohne weiteres klar, daß damit keine ausreichende Orientierung gegeben werden kann. Denn die Titration lehrt allenfalls den Gehalt an potentiellen H- oder OH-Ionen kennen, während die aktuellen $H^{\cdot}$ oder OH', von denen wir wissen, daß sie die Reaktionsfähigkeit oder die Stärke der sauren oder alkalischen Lösungen ausmachen, allein durch physikochemische Verfahren, wie die eben erörterten, bestimmt werden können (siehe hierzu S. 75). Nichtsdestoweniger hat die Bestimmung der potentiellen H- und OH-Ionen doch auch ihren eigenen Wert; denn sie gibt Aufschluß über den Vorrat an H- und OH-Ionen, der bei Verbrauch der aktuellen Ionen durch eine Neutralisationsreaktion eventuell aus schwachen Säuren oder Basen nachgeliefert werden kann, bzw. über das Depot, das bei Mehrproduktion von $H^{\cdot}$ oder OH' durch Übergang in den potentiellen Zustand angelegt wird. Beides spielt aber eine große und wichtige Rolle im Organismus; mit Hilfe dieses Prinzips, und das heißt nichts anderes als dank der Anwesenheit schwacher Säuren bzw. Basen wird es erreicht, daß die Körperflüssigkeiten gegen Reaktionsstörungen einigermaßen geschützt sind. Die schwachen Säuren und Basen fungieren, wie es Fernbach und Hubert genannt haben, als „Reaktionsregulatoren" oder als „Puffer", welche den Stoß, den die Reaktion erhält, auffangen; von Spiro[2]) wurden sie auch „Moderatoren" genannt. Wir werden zwar finden, daß gerade die $[H^{\cdot}]$- und $[OH']$-Änderungen zu den natürlichen Erregungsmitteln gehören, aber die darauf ansprechenden Apparate, wie etwa das Atemzentrum, sind so subtil, daß sie eine allzu große Änderung, ein Übermaß an diesen aktiven Ionen nicht vertragen können.

Wir wollen nun zunächst die Pufferwirkung etwas genauer analysieren. Aus dem Gesagten folgt bereits, daß jede Lösung einer schwachen Säure oder einer schwachen Base einen Puffer darstellt. Eine starke

---

[1]) Einzelheiten der Methodik sind in der Veröffentlichung von Michaelis und Gyemant nachzusehen.

[2]) Koppel und Spiro, Biochem. Zeitschr. **65**, 409 (1914).

Säure oder Base ist schon bei mäßiger Verdünnung vollständig dissoziiert; infolgedessen verringert sich der OH'-Gehalt einer z. B. 0,01-molaren Lösung einer starken Base, wenn man $^1/_{10}$ der äquivalenten Menge einer starken Säure hinzusetzt, um ein volles Zehntel. Anders bei schwachen Säuren oder Basen; hier besagt das Massenwirkungsgesetz, daß $[H^\cdot] = \sqrt{k_s[s]}$ bezw. $[OH'] = \sqrt{k_b[b]}$ ist, wobei k_s und k_b die Dissoziationskonstanten und $[s]$ und $[b]$, wenn die Verdünnungen nicht zu groß sind, die Gesamtmengen an Säure und Base bedeuten, und die Gleichungen sagen aus, daß, wenn etwa $[s]$ durch Zusatz einer neutralisierenden starken Base um einen gewissen Betrag verringert wird, $[H^\cdot]$ keineswegs um den proportionalen Betrag abnimmt, sondern um weniger, und daß die absolute $H^\cdot$-Änderung dabei um so kleiner ausfällt, je kleiner k_s bzw. k_b, also je weniger dissoziiert die Säure bzw. Base ist.

Dies letztere läßt es verstehen, daß die Pufferwirkung noch ausgesprochener ist, wenn man zu der Säure oder Base ein zugehöriges Salz hinzufügt und dadurch die Dissoziation noch weiter zurückdrängt (s. S. 76). Dies ist aber die Art von Puffersystemen, die in den Körperflüssigkeiten ihre wichtige Rolle spielen. Es kommen davon nach L. J. Henderson[1]) hauptsächlich in Betracht: 1. das System Kohlensäure + Bikarbonat und 2. das System primäres Phosphat (als schwache Säure) + sekundäres Phosphat. Davon ist das erste das wichtigere, weil die Konzentration an Gesamtkohlensäure etwa 10mal so groß ist als die Phosphatkonzentration. Ein drittes Puffersystem bilden die Eiweißkörper, welche sowohl als Ampholyte als auch als Adsorbentien $H^\cdot$ und OH' festzuhalten vermögen (s. S. 96ff.).

Die physiologische Bedeutung dieser Systeme können wir uns an dem Beispiel des Kohlensäuregemisches klar machen, wenn wir etwa die Verhältnisse im Blut dadurch nachahmen, daß wir freie Kohlensäure und Bikarbonat in ungefähr den gleichen Konzentrationen zusammenbringen, wie sie auch im Blut enthalten sind. Wir erhalten dann für $k = \frac{[HCO_3'] . [H^\cdot]}{[CO_2]} = 4{\cdot}4 . 10^{-7}$ (s. S. 73), wenn wir die aktuelle Reaktion des Blutes zu $0{\cdot}4 . 10^{-7}$ ansetzen (s. S. 133), in Zahlen etwa folgendes: $\frac{[HCO_3'] . [H^\cdot]}{[CO_2]} = \frac{0{\cdot}11 . 0{\cdot}4 . 10^{-7}}{0{\cdot}01} = 4{\cdot}4 . 10^{-7}$ (siehe dazu auch Abb. 11, S. 78). Nehmen wir nun an, es würde dem System die

[1]) L. J. Henderson, Ergebnisse der Physiologie 8, 254 (1909); Biochem. Zeitschr. 24, 40 (1910).

relativ sehr große Menge von 10^{-2} *HCl* hinzugefügt, so ist leicht zu berechnen, wie groß die Wasserstoffzahl nach Neueinstellung des Gleichgewichts sein wird. Infolge des Zusatzes spielt sich die Reaktion ab:
$0{\cdot}11 NaHCO_3 + 0{\cdot}01 HCl = 0{\cdot}01 NaCl + 0{\cdot}01\, CO_2 + 0{\cdot}01 H_2O + 0{\cdot}1 NaHCO_3$.
Es wird also:

$$H^{\cdot} = \frac{4{\cdot}4 \,.\, 10^{-7} \,.\, 0{\cdot}02}{0{\cdot}1} = 0{,}88 \,.\, 10^{-7}.$$

Statt einer dem Zusatz von 10^{-2} entsprechenden Steigerung kommt es also nur zu einer Zunahme der Wasserstoffzahl um $0{\cdot}48 \,.\, 10^{-7}$. Auch ein weiterer Zusatz von $H^{\cdot}$ würde die Reaktion so lange nur ziemlich unwesentlich erhöhen, als noch ein Vorrat von Bikarbonat vorhanden ist.

Bei dem im lebenden Tier strömenden Blut liegen aber die Verhältnisse sogar noch günstiger für die Erhaltung der Reaktion insofern, als ja durch die Atmung der Überschuß der sich bei Säuerung des Blutes neu bildenden CO_2 hinausbefördert wird. Die Konzentration $[CO_2]$ wird also konstant erhalten, und es folgt darum aus der Gleichgewichtsgleichung, daß auch das Produkt $[HCO_3'] \,.\, [H^{\cdot}]$ konstant sein muß. Das heißt aber, daß der große HCO_3'-Vorrat z. B. bis auf $^1/_{10}$ verkleinert werden kann, ohne daß die $H^{\cdot}$-Konzentration auf mehr als $0{\cdot}4 \,.\, 10^{-6}$ ansteigt.

Nach dem Prinzip der Kombination einer schwachen Säure oder Base mit einem ihrer Salze werden nun häufig im Experiment Puffersysteme angewendet, wenn es darauf ankommt, eine bestimmte Reaktion in der Nähe des Neutralpunkts möglichst festzulegen. Ein Bedürfnis dafür haben wir schon in der Ausführung der Indikatorenmethode nach Sörensen kennen gelernt; auf andere werden wir später zu sprechen kommen. Als Puffersysteme sind für solche Fälle besonders gebräuchlich: 1. Essigsäure-Azetatgemische, deren Theorie bereits auf S. 76 besprochen wurde, 2. Phosphatgemische aus primärem und sekundärem Phosphat und 3. Ammoniak-Ammonchloridgemische. Mit diesen Gemischen umfaßt man, wie die folgende Tabelle zeigt, leicht das p_h-Gebiet von 3·2—11·0 bei 18°.

molares Verhältnis	Essigsäure / *Na*-azetat	prim. Phosphat / sek. Phosphat	Ammonchlorid / Ammoniak
$^{32}/_1$	3·2	5·22	8·0
$^{16}/_1$	3·5	5·52	8·3
$^8/_1$	3·8	5·82	8·58
$^4/_1$	4·1	6·1	8·9
$^2/_1$	4·4	6·4	9·2
$^1/_1$	4·7	6.7	9·5
$^1/_2$	5·0	7·0	9·8
$^1/_4$	5·3	7·3	10·1
$^1/_8$	5·6	7·7	10.4
$^1/_{16}$	5·92	8·0	10·7
$^1/_{32}$	6·22	8·3	11·0

In der ersten Zahlenreihe der Tabelle ist das molare Verhältnis der Mischungsbestandteile angegeben, in den übrigen die zugehörigen Wasserstoffexponenten.

Andere Puffergemische aus Glykokoll, zitronensaurem und borsaurem Natrium und saurem phthalsaurem Kalium sind von Sörensen und von Clark und Lubs[1]) genau durchgemessen worden[2]). Die p_h-Werte für das Phosphatgemisch und das Essigsäure-Azetatgemisch sind von der Temperatur fast unabhängig, die Wasserstoffzahlen (nicht p_h) des Ammonchlorid-Ammoniakgemisches werden bei Steigerung von 18° auf 38° ungefähr vervierfacht[3]).

Die Theorie lehrt[4]), daß die Eignung eines Puffersystems für eine bestimmte Zone von p_h-Werten sich nach der Größe der Dissoziationskonstanten des beteiligten schwachen Elektrolyten richtet; die Dissoziationskonstante muß in diese Zone hineinfallen. Daß das in der Tat zutrifft, lehrt ein Vergleich der eben gegebenen Tabelle mit folgenden Dissoziationskonstanten:

$$\frac{[H^{\cdot}].[CH_3COO']}{[CH_3COOH]} = 10^{-4.74} \text{ (s. S. 71)},$$

$$\frac{[H^{\cdot}].[HPO_4'']}{[H_2PO_4']} = 10^{-7.06} \text{ (s. S. 81)},$$

$$\frac{[OH'].[NH_4^{\cdot}]}{[NH_3]} = 10^{-4.74} \text{ oder } \frac{[NH_4^{\cdot}]}{[NH_3].[H^{\cdot}]} = \frac{10^{-4.74}}{10^{-14.14}} = 10^{-9.4} \text{ (s. S. 74)}.$$

Bikarbonat + Kohlensäure und sekundäres + primäres Phosphat sind also deshalb zur Pufferung des annähernd neutral reagierenden Blutes so besonders geeignet, weil die betreffenden Dissoziationskonstanten (für Kohlensäure nach S. 73 $10^{-6.36}$) ungefähr mit der $H^{\cdot}$-Konzentration des Neutralpunktes $10^{-7.07}$ übereinstimmen.

Gesetzt nun den Fall, es sollte sich irgendein chemischer Vorgang oder ein Lebensprozeß bei einer fixierten Reaktion von $10^{-6}\,OH'$ ($= 10^{-8.14}\,H^{\cdot}$) abspielen, so würde, wenn man eine solche Reaktion allein mit $NaOH$ ohne Puffer erzeugen wollte, eine $4 \cdot 10^{-6}$ %ige $NaOH$-Lösung herzustellen sein; eine so winzige Menge $NaOH$ würde aber mit Leichtigkeit durch Hinzutritt einer Spur von Säure neutralisiert werden. Stellt man die gleiche Reaktion dagegen durch eine geeignete Mischung von Ammoniak und Ammonchlorid her, so würden irgend-

---

[1]) W. M. Clark u. Lubs, Journ. of biol. chem. **25**, 479 (1916). Tabellar. Übersicht auch im Chem. Zentralbl. 1917, I, 942.

[2]) Siehe ferner Prideaux, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **92**, 463 (1916). Über Gemische von Phosphorsäure und primärem Phosphat siehe Kozawa, Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

[3]) Über die Temperaturkoeffizienten anderer Gemische siehe Walbum, Compt. rend. Soc. biol. **83**, 707 (1920); eine tabellar. Übersicht in Berichte über d. ges. Physiol. **2**, 490 (1920).

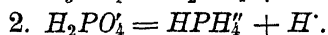
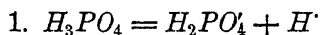
[4]) Koppel und Spiro, Biochem. Zeitschr. **65**, 409 (1914).

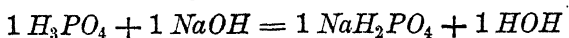
wie freiwerdende OH-Ionen alsbald durch Bindung an $NH_4^{\cdot}$, H-Ionen durch Reaktion mit NH_4OH unter Neubildung von $NH_4^{\cdot}$ zum Verschwinden gebracht.

Der Wert der Titration wurde vorher dahin gekennzeichnet, daß es durch sie möglich ist, den Vorrat an potentiellen H- oder OH-Ionen einer Lösung zu messen, während die physiko-chemischen Verfahren allein über die aktuellen $H^{\cdot}$ und OH' Auskunft geben. Man muß also zwischen einer Titrations- und Ionenazidität, zwischen einer Titrations- und Ionenalkaleszenz der Körperflüssigkeiten unterscheiden[1]. Beide können weitgehend unabhängig von einander variieren; denn angenommen, eine Flüssigkeit enthält eine schwache Säure in großer Konzentration, eine andere eine starke Säure in kleiner Konzentration, so würde die erste an Titrationsazidität, die zweite an Ionenazidität voranstehen.

Nun ist aber die titrimetrische Messung der potentiellen H- und OH-Ionen doch nur mit gewissen Einschränkungen möglich, wie sich leicht aus der Natur der Indikatoren als Elektrolyte von sehr verschiedengradiger Dissoziationstendenz folgern läßt. Dies mag an einem bestimmten Beispiel, der Titration der Phosphorsäure zuerst dargelegt werden.

Die Phosphorsäure dissoziiert in Stufen (s. S. 80) entsprechend den Gleichungen:

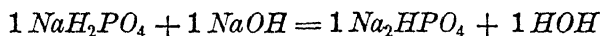
$$1.\ H_3PO_4 = H_2PO_4' + H^{\cdot}$$
$$2.\ H_2PO_4' = HPH_4'' + H^{\cdot}.$$

Solange die $H^{\cdot}$-Konzentration groß ist, kommt praktisch bloß die erste Dissoziationsstufe in Betracht, weil die $H^{\cdot}$ die Dissoziation der schwachen Säure H_2PO_4' zurückdrängen. Versetzt man die Phosphorsäurelösung mit Methylorange als Indikator, so wird die Löung rot, weil die H-Ionen auch die Dissoziation der schwachen Säure Methylorange zurückdrängen, deren undissoziierte Moleküle rot gefärbt sind. Titriert man nun mit $NaOH$, so vereinigen sich $H^{\cdot}$ und OH', und die Lösung bleibt rot, auch wenn so viel $NaOH$ hinzugefügt ist, daß entsprechend der Reaktionsgleichung:

$$1\,H_3PO_4 + 1\,NaOH = 1\,NaH_2PO_4 + 1\,HOH$$

die Lösung in eine reine Lösung von primärem Natriumphosphat umgewandelt ist, weil auch dann noch die aus der Dissoziation der schwachen Säure H_2PO_4' herrührenden H-Ionen genügen, um die Dissoziation des Methylorange zurückzudrängen. Erst nach einem

[1] Siehe dazu: Höber, Hofmeisters Beiträge **3**, 525 (1903).

weiteren kleinen Zusatz von *NaOH* schlägt die Farbe in gelb um, weil erst jetzt die $H^{\cdot}$-Konzentration so weit zurückgedrängt ist, daß die gelben Anionen des Methylorange entstehen können. Titriert man also Phosphorsäure mit Methylorange als Indikator, so mißt man auf die Weise nur das erste *H*-Ion.

Wenn man nun noch einmal die gleiche Menge Phosphorsäure und *NaOH* mischt, aber an Stelle des Methylorange Phenolphthalein hinzufügt, so zeigt dieser Indikator nicht alkalische Reaktion an wie das Methylorange, sondern das Gemisch ist farblos wie bei Gegenwart einer Säure. Die $H^{\cdot}$-Konzentration des Gemisches genügt also noch, um die Dissoziation der noch schwächeren Säure Phenolphthalein völlig zu inhibieren. Erst wenn man weiter *NaOH* hinzugesetzt hat, fast so viel, um der Reaktion:

$$1\,NaH_2PO_4 + 1\,NaOH = 1\,Na_2HPO_4 + 1\,HOH$$

zu genügen, schlägt die Farbe in rosa um und wird ausgesprochen rot, wenn dem Mengenverhältnis nach die Phosphorsäure ganz in sekundäres Natriumphosphat umgewandelt ist. Titriert man die Phosphorsäure also mit Phenolphthalein als Indikator, so mißt man auf die Weise das erste und zweite *H*-Ion.

Dies Beispiel kennzeichnet den Wert der Titration ebensowohl in positiver wie in negativer Richtung. Es gelingt danach einerseits, — wozu die physiko-chemischen Messungen der Ionenazidität ungeeignet sind — durch Stufentitration mit passend gewählten Indikatoren die einzelnen Dissoziationsstufen einer mehrbasischen Säure (bzw. mehrsäurigen Base) festzustellen, also z. B. auch die nicht unwichtige physiologische Aufgabe zu lösen, in einer Körperflüssigkeit den Gehalt an primärem Phosphat zu messen (s. S. 146). Andererseits zeigt sich, daß man keineswegs durch Titration mit einem beliebigen Indikator alle potentiellen $H^{\cdot}$- oder *OH*-Ionen einer Säure oder Lauge bestimmen kann. Auch bei einer einbasischen Säure, wenn sie schwach ist, geht das nicht. Titriert man z. B. Essigsäure mit *NaOH*, so schlägt Methylorange als relativ starke Säure um, noch bevor auf 1 Äquivalent Säure 1 Äquivalent Lauge zugefügt ist, nämlich wie die Tabelle S. 117 zeigt, bei $p_h = 3$ bis 4. Neutralrot und Rosolsäure erlauben dagegen, genau auf den Neutralpunkt $p_h = 7$ zu titrieren.

Die titrimetrische Bestimmung der Reaktion mit Hilfe von Indikatoren kann unmöglich werden, wenn die betreffende Lösung stark gefärbt oder getrübt ist. Für solche Fälle sind besondere Verfahren ausgearbeitet worden, nämlich die elektrometrische und die stalagmometrische Titration.

Bei der **elektrometrischen Titration** kombiniert man die Titriermethode mit der Gaskettenmessung (siehe Abb. 14). Man füllt die zu untersuchende Lösung in eine Schale und senkt eine Wasserstoffelektrode in Form einer sogenannten Tauchelektrode (t) hinein. In die glockenfömige untere Erweiterung ist ein platinierter Platindraht eingelassen, sein Ende läßt man eben in die Lösung hineinragen; während des Versuches perlt ein Strom von Wasserstoff von der Glocke aus in die Lösung. Die zweite Ableitung aus der Lösung stellt man mit Hilfe einer Kalomelelektrode her, die in der Abbildung nicht mit gezeichnet ist. Man verfolgt nun die Änderung der elektromotorischen Kraft, also die daraus zu errechnende p_h-Änderung, während man in kleinen Portionen von der Bürette (b) aus eine Normalsäure bezw. -lauge einfließen läßt. Angenommen,

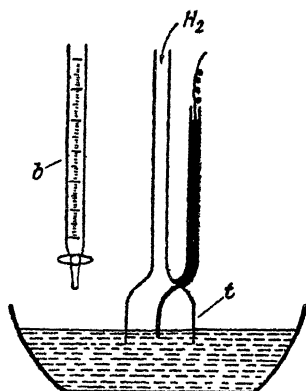



Abb. 14.
Elektrometrische Titration (nach Michaelis).

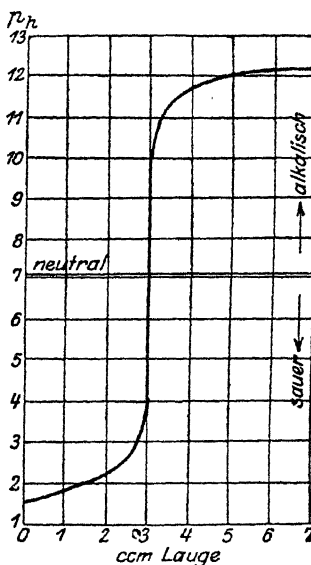



Abb. 15.
Änderung von p_h bei der elektrometrischen Titration von 3 ccm $n/10$ HCl mit $n/10$ $NaOH$ (nach Michaelis).

man titriert in dieser Weise 3 ccm $n/10$ HCl mit $n/10$ $NaOH$, so zeigt die Kurve Abb. 15 den Verlauf[1]), wobei auf der Ordinate die Wasserstoffexponenten, auf der Abszisse die ccm zugesetzter Lauge aufgetragen sind. Der Kurvenverlauf ist ungefähr vorauszusehen. Angenommen die $n/10$ HCl sei vollständig dissoziiert, so würde nach Zusatz von 2·7 ccm $n/10$ Lauge noch ein Zehntel der HCl in dem angenähert verdoppelten Volumen enthalten sein, die Wasserstoffzahl wäre also vom Anfangswert 10^{-1} bis dahin nur auf $0{\cdot}5 . 10^{-2}$ gesunken, also p_h von 1 auf 2,3 gestiegen. Bei weiterem Zusatz von ein wenig Lauge muß p_h dann aber sprunghaft zum Neutralpunkt $p_h = 7$ und darüber hinaus ansteigen, um weiterhin den p_h-Wert der $n/10$ $NaOH$ zu erreichen. Man erkennt demnach die Neutralisation an dem Emporschnellen des p_h, das an die Stelle des Indikatorumschlags tritt.

[1]) Nach Michaelis, Biochem. Zeitschr. **79**, 1 (1916).

Titriert man in dieser Weise statt einer Mineralsäure eine schwache Säure, so muß, wie sich theoretisch zeigen läßt[1]), der Anstieg der p_h-Werte am Neutralpunkt weniger steil erfolgen. Dies tritt z. B. deutlich in Erscheinung bei der elektrometrischen Titration der Phosphorsäure, deren Verlauf durch die Kurve Abb. 16 dargestellt wird. Der steilere Anstieg der Kurve zwischen $p_h = 3{\cdot}5$ bis $5{\cdot}5$ entspricht dem Farbenumschlag des Methylorange, der erfolgt, wenn die Phosphorsäure in das primäre Phosphat umgewandelt ist; der darauf folgende flachere Verlauf bedeutet die Umwandlung des primären in das sekundäre Phosphat, nach deren Vollendung p_h zwischen 8 und 9·5 abermals rascher ansteigt, entsprechend dem Farbenumschlag des Phenolphthaleins (s. S. 117).

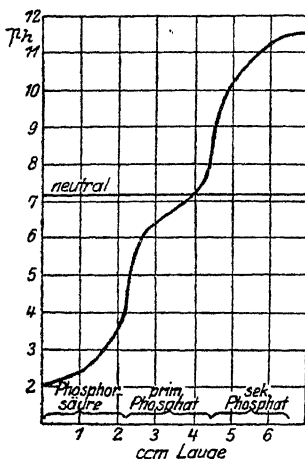



Abb. 16.
Änderung von p_h bei der elektrometrischen Titration von 2·2 ccm 0·1 mol. Phosphorsäure mit 0·1 *n* $NaOH$.

Ist in einer Lösung ein Gemisch verschieden schwacher und starker Säuren oder Basen vorhanden, dann kann die elektrometrische Titration natürlich einen sehr komplizierten und schwer zu erklärenden Verlauf nehmen. Einen Versuch einer solchen Deutung hat u. a. Michaelis (l. c.) bei der elektrometrischen Titration des Magensaftes gemacht, auf den hier nur verwiesen sei.

Bei der **stalagmometrischen Titration** macht man sich noch eine dritte sprunghafte Änderung einer Eigenschaft zunutze, nämlich die Änderung der Oberflächenspannung. Es gibt Salze schwacher Säuren und schwacher Basen, die in Wasser gelöst die Oberflächenspannung des Wassers nicht ändern, während die freien Säuren oder Basen, die sich bei einem Überschuß von $H^{\cdot}$ oder OH' aus den Salzen bilden, „oberflächenaktiv" sind, d. h. die Oberflächenspannung mehr oder weniger erniedrigen. Die Messung der Oberflächenspannung geschieht in einfacher Weise nach J. Traube entweder mit einem Stalagmometer oder Tropfenzähler (Abb. 24, S. 157) oder mit einem Viscostagonometer (Abb. 25, S. 157). Im ersten Fall wird die Zahl der Tropfen bestimmt, die sich beim Ausfließen eines bestimmten Lösungsvolumens aus einer kapillaren Öffnung bildet; sie ist umso kleiner, je größer die Oberflächenspannung. Im zweiten Falle wird die Strecke bestimmt, die ein Tropfen durchmißt, der sich beim Ausfließen aus einer langen graduierten Kapillare bildet; sie ist umso länger, je größer die Oberflächenspannung. Genauer wird dies erst später (Kapitel 4) erörtert werden.

Nach Traube und Somogyi[2]) gestaltet sich die stalagmometrische Titration nun folgendermaßen: Ist die zu untersuchende Lösung sauer, so versetzt man sie mit dem Salz einer geeigneten oberflächenaktiven Säure als Indikator; ist sie alkalisch, so wählt man das Salz einer oberflächenaktiven Base. Durch den Zusatz wird die Oberflächenspannung erniedrigt, die Tropfenzahl also erhöht, und

---

[1]) Koppel und Spiro, Biochem. Zeitschr. **65**, 409 (1914).

[2]) Traube und Somogyi, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biologie **1**, 479 (1914), auch Traube und Onodera, ebenda **1**, 35 (1914).

man titriert nun mit einer Normallauge bzw. -säure, bis die Oberflächenspannung wieder den ursprünglichen Wert wie vor dem Indikatorzusatz erreicht hat. Voraussetzung für die Methode ist, daß die zu untersuchende Lösung nicht von vornherein schon oberflächenaktive Stoffe enthält, also bei Körperflüssigkeiten z. B. Albumosen und Peptone (s. S. 176). Geeignete Indikatoren sind von Windisch und Dietrich[1]) ausprobiert worden; für azidimetrische Titrationen geben sie die Natriumsalze der Nonyl-, der Kaprin- und der Undezylsäure, für alkalimetrische Titrationen Veratrin- und Eukupinchlorhydrat an. Ein Beispiel, um die Empfindlichkeit der Methode zu veranschaulichen, enthält die folgende Tabelle, in der es sich um den Einfluß von tropfenweise zugesetzter $n/10$ $NaOH$ auf 50 ccm einer Lösung handelt, welche $m/1000$ Nonylsäure enthält; 14 Tropfen $n/10$ $NaOH$ wandeln die Nonylsäure eben in ihr oberflächeninaktives Na-Salz um:

zugesetzte Tropfen $n/10$ $NaOH$	Tropfenlänge	zugesetzte Tropfen $n/10$ $NaOH$	Tropfenlänge
0	61·7	7	78·0
1	63·5	8	83·0
2	64·7	9	88·7
3	66·5	10	99·7
4	68·5	11	108·7
5	71·8	12	112·7
6	74·8	13	113·0

Jeder einzelne Tropfen bewirkt also eine Zunahme der Oberflächenspannung, bis das Maximum erreicht ist.

Auch Stufentitrationen, wie die der Phosphorsäure, lassen sich mit dieser Methode ausführen, da die Änderung der Oberflächenspannung bei fortschreitender Neutralisierung ebenso sprunghaft vor sich geht, wie die Änderung der p_h-Werte bei der elektrometrischen Titration oder die Änderung der Farbe von Indikatoren bei der gewöhnlichen Form der Titration.

Die Wasserstoffzahl des Blutes. Wir kommen nun zu der Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration der Körperflüssigkeiten oder zur Bestimmung ihrer „aktuellen Reaktion", wie Pfaundler[2]) es im Anschluß an Ostwalds Unterscheidung der aktuellen und der potentiellen Ionen (s. S. 75) ausgedrückt hat, und beginnen mit der wichtigsten Aufgabe, der Messung der Wasserstoffzahl des Blutes. Methodisch kommt aus den früher (s. S. 115) genannten Gründen die Indikatorenmethode dafür kaum in Frage. Dagegen eignet sich bei Einhaltung gewisser Kautelen die von mir[3]) für diesen Zweck eingeführte Gaskettenmessung. Noch einfacher und zugleich genauer ist ein neuerdings von Hasselbalch[4]) ausgearbeitetes gasanalytisches Verfahren.

---

[1]) Windisch und Dietrich, Biochem. Zeitschr. **97**, 135 (1919); **100**, 130 (1919); **101**, 82 (1920).

[2]) Pfaundler, Arch. f. Kinderheilk. **41**, 174 (1905).

[3]) Höber, Pflügers Arch. **81**, 522 (1900) u. **99**, 572 (1903).

[4]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **78**, 112 (1916).

Die Messung mit der Gaskette: Nach vielfachem Herumprobieren ist man heute dazu gelangt, die Gaskette für die Messung der Wasserstoffzahl des Blutes nicht mehr als Konzentrationskette für *H*-Ionen aufzubauen (s. S. 111), also nach dem Schema:

Wasserstoffelektrode | Blut | Säure | Wasserstoffelektrode,

sondern man stellt sie folgendermaßen zusammen[1]):

Wasserstoffelektrode | Blut | gesättigte *KCl*-Lösung | Kalomelelektrode.

Man vermeidet also erstens die zweite Wasserstoffelektrode, weil bei

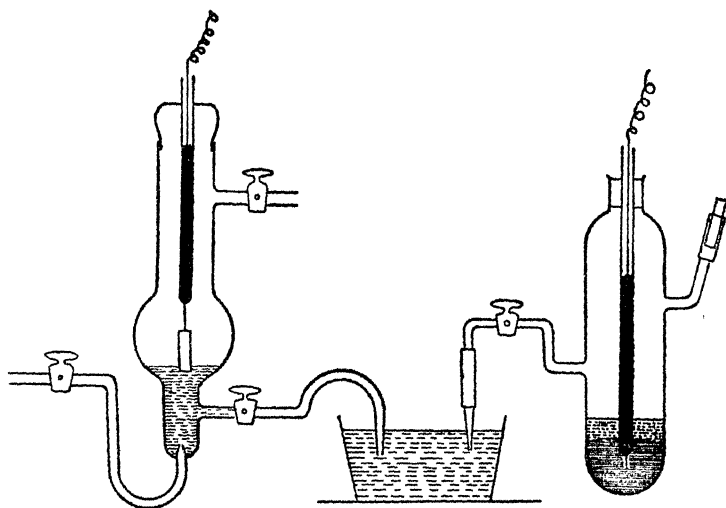



Abb. 17.
Anordnung zur Messung der Wasserstoffzahl des Blutes.

Gaselektroden an sich leicht Störungen zustandekommen, und ersetzt sie durch die stets gebrauchsfertige und sehr beständige Kalomelelektrode; eine gebräuchliche Form derselben ist in Abb. 17 auf der rechten Seite dargestellt. Zweitens stellt man die Verbindung zwischen den beiden Elektroden der Kette mit gesättigter *KCl*-Lösung her; damit erreicht man, daß der Diffusionspotentialsprung, der sonst zwischen Blut und dem Elektrolyten der Kalomelelektrode auftreten würde (s. S. 105), praktisch in Wegfall gebracht wird. Die Bedingung dafür ist nach Bjerrum[2]), daß der Zwischenelektrolyt in möglichst hoher

---

[1]) Siehe dazu L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin, Springer 1914.

[2]) Bjerrum, Zeitschr. f. physik. Chemie **53**, 428 (1905); Zeitschr. f. Elektrochemie **17**, 389 (1911).

Konzentration anzuwenden ist, und daß die Wanderungsgeschwindigkeiten seines Kations und Anions sehr wenig voneinander verschieden sind; beides trifft für *KCl* zu. Zur Füllung der Kalomelelektrode benutzt man dann zweckmäßiger Weise ebenfalls gesättigte *KCl*-Lösung.

Würde nun die Gaskette als Konzentrationskette für *H*-Ionen zusammengestellt sein mit zwei Gaselektroden und einer Säure, deren Wasserstoffzahl gleich 1 ist („Normalwasserstoffelektrode"), so wäre (nach Seite 112) die elektromotorische Kraft in Volt:

$$\pi = 0{,}0001983\ \mathrm{T} \log \frac{1}{x}, \text{ oder bei } 18^{\circ}$$

$$\pi = 0{,}0577 \log \frac{1}{x},$$

wenn x die Wasserstoffzahl des Blutes ist. Da aber an Stelle der Normalwasserstoffelektrode die gesättigte Kalomelelektrode getreten ist, deren Potential um 0,3377 Volt größer ist, so gilt für die Berechnung die Gleichung:

$$\pi - 0.3377 = 0{,}0577 \log \frac{1}{x} \text{ oder}$$

$$-\log x = p_h = \frac{\pi - 0{,}3377}{0{,}0577}\ [1].$$

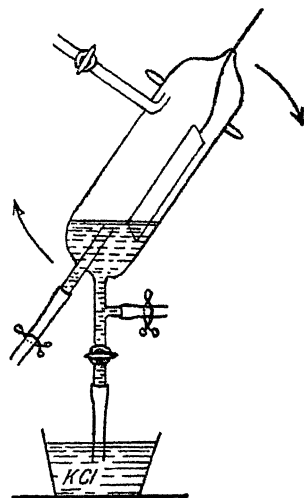



Abb. 18.
Schaukelelektrode für Blut (nach Hasselbalch).

Ein Umstand bereitet nun noch besondere methodische Schwierigkeiten. Während man sonst eine Wasserstoffelektrode mit ihrem Elektrolyten dadurch ins Gleichgewicht bringen kann, daß man einen Strom von Wasserstoffgas hindurchschickt, verbietet sich dies Verfahren hier, weil man dadurch die Kohlensäure aus dem Blut austreiben würde, von deren Konzentration die normale Reaktion des Blutes mit abhängt. Man hat verschiedene Wege eingeschlagen, um um diese Schwierigkeit herumzukommen. Hasselbalch[2]) verfuhr folgendermaßen: das Elektrodengefäß (Abb. 18) wird zuächst mit Wasserstoff gefüllt, darauf ein Teil des Gases von einer an den linken Schlauch angesetzten Spritze aus durch Blut verdrängt und nun das Gefäß mehrere hundert Male hin- und hergeschaukelt, sodaß sich das Blut mit der Gas-

[1]) Tabellen zur direkten Ablesung der Wasserstoffexponenten bei verschiedenen Meßtemperaturen sind von Ylppö ausgerechnet: p_h-Tabellen. Berlin, Springer 1917. Siehe auch C. L. A. Schmidt u. Hoagland, University of California Publ. **5**, 23 (1919).

[2]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **49**, 451 (1913), auch **30**, 7 (1910).

atmosphäre ins Gleichgewicht setzen kann. Danach wird das geschüttelte Blut durch eine zweite Blutprobe verdrängt, deren Gasgehalt noch völlig ungeändert ist. Die Kette gibt dann bald eine konstante elektromotorische Kraft.

Einfacher ist das Verfahren von Michaelis[1]): das Elektrodengefäß hat eine Form wie in Abb. 19 und faßt 4—5 ccm. Es wird nach Aufsetzen des eingeschliffenen Verschlußstückes mit Blut gefüllt; dann wird mit Hilfe einer Kapillare eine Wasserstoffblase eingeleitet, die so groß ist, daß der als Elektrode dienende Platindraht in dem Verschlußstück eben noch in das Blut eintaucht. Nunmehr wird auch das andere Ende des Gefäßes verschlossen und 100 mal umgeschüttelt. Die kleine Gasblase kommt dabei ins Gleichgewicht mit dem Blut, ohne daß sich der CO_2-Gehalt der relativ großen Blutmasse wesentlich verringert. Endlich wird mit Hilfe von Wollfäden, die durch einen Schlauch gezogen und mit gesättigter KCl-Lösung durchtränkt sind, zum Gefäß mit KCl und zur Kalomelelektrode abgeleitet.

Abb. 19.
Wasserstoffelektrode für Blut (nach Michaelis).

Man könnte meinen, daß bei diesem Verfahren der im Blut enthaltene Sauerstoff das Potential der Wasserstoffelektrode verändern müßte. Tatsächlich scheint dies nicht der Fall zu sein, wahrscheinlich deshalb, weil der Sauerstoff in der unmittelbaren Umgebung der Elektrode durch den Wasserstoff katalytisch beseitigt wird.

Am einwandfreiesten ist es wohl, andauernd durch die Gaselektrode ein Gemisch von $H_2 + CO_2$ durchzuleiten, in dem die CO_2-Spannung die gleiche ist wie im Blut[2]). Dann kann man die Bestimmungen auch schon mit sehr kleinen Mengen Blut (0,5—1 ccm) ausführen, wie sie zur Füllung eines Gefäßes etwa von der Form des auf der linken Seite der Abb. 17 dargestellten ausreichen. Die CO_2-Spannung des arteriellen Blutes schwankt nun im allgemeinen nur zwischen 35 und 45 mm; Hasselbalch[3]) hat deshalb vorgeschlagen, um verschiedene Blute, deren Reaktion ja nicht allein von dem CO_2-Gehalt abhängt (s. S. 134 ff.), mit einander vergleichen zu können, stets bei 40 mm CO_2-

[1]) **Michaelis** und **Davidoff**, Biochem. Zeitschr. **46**, 131 (1912). Siehe auch **Michaelis** und **Rona**, ebenda **18**, 317 (1909).

[2]) **Höber**, Pflügers Archiv **99**, 572 (1903); ferner **P. Fraenckel**, ebenda **96**, 601 (1903); **Farkas**, ebenda **98**, 551 (1903).

[3]) **Hasselbalch**, Biochem. Zeitschr. **74**, 56 (1916).

Spannung zu messen. Den so gefundenen Wert bezeichnet er als reduzierte Wasserstoffzahl. Er unterscheidet ihn von der regulierten Wasserstoffzahl; darunter ist die $H^{\cdot}$-Konzentration zu verstehen, auf die das Blut dank den verschiedenen zu Gebote stehenden Regulationsmitteln, namentlich durch die Tätigkeit des Atemzentrums eingestellt wird (s. dazu S. 141). Will man die regulierte Wasserstoffzahl messen, so bestimmt man meistens die alveolare CO_2-Spannung und untersucht bei dieser das Blut.

Das gasanalytische Verfahren: Die Gaskettenmessung ist methodisch recht kompliziert und für manche Bedürfnisse auch nicht genau genug; eine Abweichung des reduzierten Wasserstoffexponenten um 0,03 von dem Normalwert liegt an der Fehlergrenze der Messung, bedeutet aber schon eine Änderung der Atemgröße um 10 %. Einfacher und zugleich exakter ist das gasanalytische Verfahren von Hasselbalch[1]), bei dem zweierlei bestimmt werden muß, erstens die CO_2-Spannung und zweitens die Gesamtmenge der Kohlensäure, um p_h berechnen zu können. Der Grundgedanke der Methode ist der folgende: In einer Lösung von Bikarbonat und Kohlensäure, mit welcher das Blut bis zu einem gewissen Maße verglichen werden kann, muß die freie Kohlensäure auf Kosten der gebundenen und damit auch die CO_2-Spannung wachsen, wenn die $H^{\cdot}$-Konzentration wächst; dies folgt aus der Gleichung des Massenwirkungsgesetzes:

$$k = \frac{[H^{\cdot}].[HCO_3']}{[CO_2]} \text{ (s. S. 73).}$$

Im Blut ist aber ein Teil der gebundenen Kohlensäure nicht in Form von HCO_3-Ionen enthalten, sondern als undissoziiertes $NaHCO_3$ (s. S. 78). Nennen wir den Dissoziationsgrad α, so ist die eben genannte Gleichung also richtiger zu schreiben:

$$k = \frac{[H^{\cdot}].\alpha.[\text{Bikarb.}]}{[CO_2]},$$

wobei unter [Bikarb.] die gesamte Bikarbonatkonzentration verstanden ist.

Logarithmieren wir die Gleichung und setzen an Stelle des negativen Logarithmus von k das Zeichen p_k, so erhalten wir:

$$-p_k = -p_h + \log \alpha + \log \frac{[\text{Bikarb.}]}{CO_2} \text{ oder}$$

$$p_h = (p_k + \log \alpha) + \log \frac{[\text{Bikarb.}]}{CO_2} = p_{k1} + \log \frac{[\text{Bikarb.}]}{[CO_2]};$$

[1]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. 78, 112 (1916).

p_{k1} bedeutet dabei einen Wert, welcher umso größer ist, je kleiner die Bikarbonatkonzentration, da ja α mit steigender Konzentration abnimmt; er ist empirisch zu ermitteln[1]).

Die Bestimmung der freien Kohlensäure $[CO_2]$ und der gebundenen Kohlensäure [Bikarb.] geschieht nun folgendermaßen: 1. in dem Gemisch aus Luft und CO_2, das bei einer bestimmten Temperatur mit dem Blut ins Gleichgewicht gebracht ist, bestimmt man die CO_2-Spannung p; ist a der Absorptionskoeffizient des CO_2 für Blut bei der Versuchstemperatur, so ist die freie Kohlensäure in Volumprozenten $\frac{100\,pa}{760}$; 2. in einer Blutprobe bestimmt man die Gesamtkohlensäure in Volumprozenten; die gebundene Kohlensäure s ist dann gleich Gesamtkohlensäure minus freie Kohlensäure.

Bei Berücksichtigung der Zweibasigkeit der Kohlensäure erhält man so die für die praktische Messung in brauchbare Form gebrachte Gleichung:

$$p_h = p_{k1} + \log \frac{s}{\frac{2\,.\,100\,pa}{760}} = p_{k1} + \frac{3{\cdot}8\,s}{pa}$$

In einer von Hasselbalch untersuchten Blutprobe betrug z. B. die gebundene Kohlensäure bei 40 mm CO_2-Spannung und 38° 51·0 Volumprozent, p_{k1} ist dann 6·375. Der Absorptionskoeffizient des Blutes für 38° ist nach Bohr 0·511. Es ist also:

$$p_h = 6{\cdot}375 + \log \frac{3{\cdot}8\,.\,51}{40\,.\,0{\cdot}511} = 7{\cdot}35.$$

Die in dieser Weise ermittelten p_h-Werte stimmen vortrefflich mit den zugehörigen Gaskettenwerten überein[2]). Damit ist zugleich der Beweis geliefert, daß das Verhältnis von freier und gebundener Kohlensäure beim Blut in der Tat das Entscheidende für die Reaktion ist, und daß die gesamte gebundene Kohlensäure in Form von HCO_3' im Blut enthalten sein muß.

Ergebnisse: Mißt man nun mit einer dieser Methoden die reduzierte Wasserstoffzahl, so zeigt sich, daß dieselbe für ein und dasselbe Individuum einen erstaunlich konstanten Wert hat. Aber auch von Mensch zu Mensch sind die Schwankungen nur ganz gering-

---

[1]) Dies geschieht auf die Weise, daß man bei verschiedenen absoluten Konzentrationen das Verhältnis $\frac{[\text{Bikarb.}]}{CO_2}$ gleich 1 macht; es ist dann stets $p_{k1} = p_h$. Eine Tabelle der p_{k1}-Werte s. bei Hasselbalch l. c.

[2]) Siehe hierzu auch Parsons, Journ. of physiol. **53**, 340 (1920) und Peters, Barr und Rule, Journ. of biol. chem. **45**, 489 (1921).

fügig; nach H. Straub und Kl. Meier[1]) liegen die normalen reduzierten Wasserstoffexponenten zwischen 7·30 und 7·42, nach Peters, Barr und Rule zwischen 7·25 und 7·45; Michaelis[2]) fand im normalen Venenblut Wasserstoffexponenten von 7·33—7·44. Die reduzierte Wasserstoffzahl ist also im Mittel gleich $10^{-7,36}$ oder $0{\cdot}44 . 10^{-7}$ [3]); d. h. die aktuelle Reaktion des Blutes ist fast neutral, ein wenig nach der alkalischen Seite verschoben.

Weiter hat sich ergeben, daß Aufhebung der Gerinnung mit Hirudin oder Zitrat und daß Defibrinieren auf die Reaktion keinen Einfluß hat[4]). Auch bei anderen Säugetieren liegt das Reaktionsmittel an der gleichen Stelle wie beim Menschen, ebenso beim Frosch[5]).

Die Temperatur scheint innerhalb des Bereichs von 18° und 38° den p_h-Wert nicht zu beeinflussen [Hasselbalch[6])]. Dann muß aber trotzdem die OH'-Konzentration mit der Temperatur zunehmen. Denn die Dissoziationskonstante des Wassers $k_w = [H^{\cdot}] . [OH']$ steigt mit der Temperatur; dies lehrt die folgende Tabelle nach Lundén[7]), in der die negativen Logarithmen von k_w als p_{kw} angegeben sind:

bei 10°	p_{kw} = 14,51		bei 25°	p_{kw} = 13,98
15°	14,34		37°	13,59
18°	14,21		40°	13,53
20°	14,12		50°	13,20

Daraus folgt, daß, wenn der Wasserstoffexponent des Blutes bei 18° und bei 38° 7·36 ist, der Hydroxylexponent bei 18° 6·85 und bei 37° 6·23 betragen muß. Der leicht basische Charakter des Blutes steigt also mit der Temperatur. Was das für eine Bedeutung haben kann, wird uns noch beschäftigen.

Unterläßt man es, für das Verbleiben des CO_2 im Blut besonders Sorge zu tragen, treibt man es im Gegenteil durch einen Strom von reinem Wasserstoff möglichst vollständig aus, so erhält man natürlich

---

[1]) H. Straub und Kl. Meier, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. **129**, 54 (1919).

[2]) Michaelis, Wasserstoffionenkonzentration S. 102.

[3]) Siehe auch Donegan und Parsons, Journ. of physiol. **52**, 315 (1919).

[4]) Höber, Pflügers Arch. **99**, 572 (1903), Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **17**, 317 (1909).

[5]) Barkan, Broemser u. A. Hahn, Zeitschr. f. Biol. **74**, 1 (1921).

[6]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **78**, 112 (1916). Siehe dazu auch Michaelis und Davidoff, ebenda **46**, 131 (1912) und Hasselbalch ebenda **49**, 451 (1913).

[7]) Lundén, Affinitätsmessungen an schwachen Säuren und Basen. Samml. chem. u. chem. techn. Vorträge **14**, (1908).

eine entsprechend niedrigere Wasserstoffzahl, nämlich $1-2 \cdot 10^{-9}$ oder $p_h = 8{\cdot}7-9$ (Höber)[1].

Das Blut als Reaktionsregulator. Es erhebt sich nun die Frage, wie es möglich ist, daß das Blut so erstaunlich zäh an seiner Reaktion festhalten kann, da doch die Stoffwechselreaktionen, vor allem die je nach der Größe der Oxydationen so sehr verschiedene Bildung von Säuren Störungen herbeiführen sollten. Die Antwort liegt teilweise auf der Hand. Die Nieren sowohl wie die Atmungsorgane sorgen andauernd für eine Entsäuerung und passen sich mit ihrer Tätigkeit dem Bedürfnis an; vor allem wird durch die Lungenventilation der Kohlensäuretransport so geregelt, daß, wie gesagt, die CO_2-Spannung normalerweise nur in einem recht engen Bereich hin- und herschwankt.

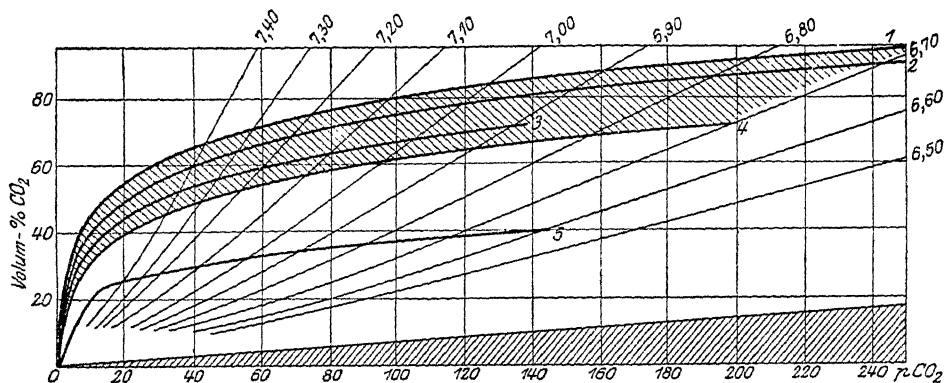



Abb. 20.

Kohlensäurebindungskurven menschlichen Blutes (nach H. Straub und Kl. Meier).

Hinzu kommt eventuell zur Neutralisation eines Säureübermaßes die NH_3-Produktion. Aber abgesehen von diesen die Blutreaktion erhaltenden Organen gibt es reaktionsregulierende, „puffernde“ Einrichtungen vor allem auch im Blut selber, und von diesen soll in erster Linie die Rede sein.

Daß das Blut selbst seine Reaktion nicht so leicht stören läßt, das hat zuerst Friedenthal[2]) durch einen sehr einfachen Versuch mit Indikatoren bewiesen. Wenn man Blutserum mit $NaOH$ bis zu einer bestimmten Rotfärbung von hinzugegebenem Phenolphthalein zu alkalisieren versucht, so findet man, daß man 40—70mal so viel zu-

[1]) Höber, Pflügers Arch. **81**, 522 (1900); Deutsche mediz. Wochenschr. 1917, Nr. 18.

[2]) Friedenthal, Arch. f. Physiol., Verhandl. d. physiol. Gesellsch. Berlin 8. Mai 1903.

setzen muß als zu Wasser, und daß, wenn man bis zu einer bestimmten Rötung durch Methylorange ansäuern will, gar 327mal so viel Salzsäure nötig ist als bei Wasser. Wir wollen indessen die genauere Analyse der Reaktionsregulation nicht mit so unnatürlichen Eingriffen wie den Zusätzen von Mineralsäuren oder -laugen beginnen, vielmehr zuerst betrachten, wie weit die Wasserstoffzahl von der vor allen anderen in Betracht kommenden Säure, der Kohlensäure abhängig ist. Dazu genügt aber nicht, wie bei der Hasselbalchschen Methode der p_h-Messung, die Bestimmung der gesamten gebundenen Kohlensäure bei einer bestimmten CO_2-Spannung, sondern es ist am besten, die ganze Löslichkeitskurve der Kohlensäure, d. h. die Abhängigkeit der Kohlensäurekapazität des Blutes von der Spannung in einem breiten Bereich von CO_2-Drucken festzustellen. Alsdann erhält man Kurven, wie die in Abb. 20 verzeichneten 1—4 nach H. Straub und K. Meier[1]). Auf der Abszisse sind die CO_2-Drucke in mm Hg, auf der Ordinate die aufgenommenen CO_2-Mengen in Volumprozenten abgetragen. Das durch Schraffierung abgegrenzte Flächenstück bedeutet einen Bezirk, in welchen 320 Kohlensäurebindungskurven von 64 normalen Personen hineinfallen. Die Aufnahmen wurden bei 37° gemacht. Wenn man nun nach Hasselbalch aus den zueinander gehörigen Werten von freier und gebundener CO_2 die Wasserstoffexponenten berechnet, so erhält man, wie ebenfalls die Abbildung zeigt, eine Kurvenschar aus leicht geschwungenen Linien, welche vom Koordinatennullpunkt ausstrahlt. Man kann nun sofort ablesen, daß die reduzierte Wasserstoffzahl bei den untersuchten normalen Individuen zwischen 7·3 und 7·42 variiert. Man sieht ferner, daß der Neutralpunkt $[H^{\cdot}] = [OH']$ entsprechend 6·8 p_h bei 37° erst zwischen 160 und 200 mm CO_2-Druck erreicht wird, d. h. bei Spannungen, wie sie nur in seltenen Fällen gefunden werden.

Der Kurvenverlauf ergibt nun, daß die CO_2-Aufnahme jedenfalls keine einfache physikalische Absorption sein kann. Diese würde sich in einem linearen Verlauf ausdrücken. Am Fuß der Abbildung ist ein schraffiertes Flächenstück gradlinig abgegrenzt, welches über den Anteil der gesamten aufgenommenen Kohlensäure Auskunft gibt, die

[1]) H. Straub und K. Meier, Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz. **129,** 54 (1919). S. ferner Christiansen, Douglas und Haldane, J. of physiol. **54,** 32 (1920); Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **78,** 112 (1916); Haggard u. Y. Henderson Journ. of biol. chem. **39,** 163 (1919); Davies, Haldane u. Kennaway, J. of physiol. **54,** 32 (1920); Peters, Barr u. Rule, J. of biol. chem. **45,** 489 (1921). Siehe auch Morawitz u. Walker, Biochem. Zeitschr. **60,** 395 (1914).

frei vorhanden, nur physikalisch absorbiert ist. Gradlinig und zugleich parallel zu der Absorptionskurve verlaufen die Kohlensäurebindungskurven aber nur bei den höheren CO_2-Spannungen; da findet also eine weitere Steigerung der CO_2-Kapazität nur noch durch den physikalischen Vorgang der Lösung statt; die gebundene Bikarbonatkohlensäure ist bei diesen Spannungen konstant. Es fragt sich, wie das allmähliche Absinken der Bikarbonatkohlensäure bei sinkender CO_2-Spannung zu erklären ist.

Wäre das Blut mit einer Kohlensäure-Bikarbonatlösung in Parallele zu setzen, wie es oft geschehen ist, dann würde das Verhalten jedenfalls ein ganz anderes sein; denn in einem solchen Gemisch ist die gebundene Kohlensäure bei allen CO_2-Spannungen konstant, die Kohlensäurekapazität verläuft also von Anfang an der Spannung proportional. Wählt man zur Orientierung als einfacheres System an Stelle von Blut Serum oder Plasma, so findet man ein der Bikarbonatlösung insofern ähnliches Verhalten, als die Kohlensäurebindungskurve wenigstens größtenteils einen gradlinigen, langsam ansteigenden Verlauf nimmt und nur bei niedrigen CO_2-Spannungen steil abfällt[1]). Dies kommt in der Kurve I der Abb. 21 (nach Hasselbalch) zur Darstellung. Zum Vergleich ist in Kurve II das Verhalten von Blut eingetragen und in Kurve III das Verhalten eines durch zweimaliges Zentrifugieren mit Kochsalzlösung gewonnenen Blutkörperchenbreies.

Abb. 21.
Kohlensäurebindungskurve (18°) I von Serum, II von Blut, III von Blutkörperchen in Kochsalzlösung (nach Hasselbalch).

Aus diesem Verlauf wird man schließen können, daß die Eiweißkörper des Blutes und insbesondere das Hämoglobin bzw. die Blutkörperchen[2]) für den charakteristischen Verlauf der Bindungskurve verantwortlich zu machen sind; sie wirken offenbar wie schwache Säuren, welche entsprechend dem Massenwirkungsgesetz

[1]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **78**, 112 (1916); H. Straub u. K. Meier, Biochem. Zeitschr. **89**, 156 (1918).

[2]) Daß der Einschluß des Hämoglobins in die Blutkörperchen von anderer Bedeutung ist, als wenn das Hämoglobin frei vorhanden wäre, wird später (Kap. 7) gezeigt werden. Siehe dazu Straub u. Meier, Biochem. Zeitschr. **90**, 305 (1918); **98**, 205 u. 228 (1919) und Hasselbalch u. E. J. Warburg, ebenda **86**, 410 (1918).

besonders bei niederer CO_2-Spannung die Kohlensäure verdrängen bzw. aus dem Bikarbonat frei machen. Diese Säurenatur äußert sich deutlich auch dann, wenn man aus den gefundenen Werten für die CO_2-Kapazität und die CO_2-Spannung die Wasserstoffexponenten berechnet; dann ergibt sich nach Hasselbach folgendes:

	p_h bei einer CO_2-Spannung von 20 mm	40 mm	Differenz
$NaHCO_3$	—	—	0·30
Serum	7·64	7·37	0·27
Blut	7·46	7·27	0·19
Blutkörperchenbrei	7·15	7·04	0·11

Das Blut ist also bei den angegebenen CO_2-Spannungen saurer als das Serum und der Blutkörperchenbrei wieder saurer als das Blut[1]).

Die eben gegebene Tabelle lehrt aber noch etwas weiteres; nämlich wie die letzte Zahlenreihe zeigt, ändert sich bei gleicher Steigerung der CO_2-Spannung, in diesem Fall bei Verdoppelung, p_h am meisten in der Bikarbonatlösung und am wenigsten im Blutkörperchenbrei. Das heißt: die Eiweißkörper des Blutes üben Pufferwirkung aus, insbesondere das Hämoglobin. Das bedeutet ja auch schon der anfänglich flachere Verlauf der Kohlensäurebindungskurve für Blut im Vergleich zu dem steilen Verlauf der Serumkurve, die rasch in die gerade Linie der physikalischen Absorption umbiegt. Dieser Unterschied in der Pufferwirkung verschwindet dann mehr und mehr bei den höheren CO_2-Spannungen mit der Annäherung an den Neutralpunkt, je mehr also die Kohlensäure durch Massenwirkung über die schwache Säure Eiweiß überwiegt. Dies folgt aus den Daten Hasselbalchs:

	mm CO_2: 10		40		100	
p_h Serum 38°	7·91	0·33	7·37	0·10	7·01	0·04
p_h Blut 38°	7·58		7·27		6·97	

Fragt man nach der Natur der Pufferwirkung, so könnte sie vielleicht durch den Vergleich der Eiweißkörper mit schwachen Säuren genügend gekennzeichnet gelten (s. S. 119); die Kohlensäure würde als stärkere Säure die Dissoziation der schwächeren Säure zurückdrängen. Allgemein richtiger ist wohl die Auffassung der Eiweißkörper als Ampholyte (s. S. 96)[2]), und da nun Hämoglobin seinen isoelektrischen Punkt bei $p_h = 6{\cdot}8$ hat (s. Kap. 5), so muß es sich bei den gewöhnlich im

---

[1]) Daher gelingt es auch leicht, aus Blut alle Kohlensäure im Vakuum auszutreiben, aus Serum oder Plasma dagegen nicht.

[2]) Hasselbalch u. E. J. Warburg, Biochem. Zeitschr. **86**, 410, (1918). Ferner Campbell u. Poulton, J. of physiol. **54**, 152 (1920).

Blut in Betracht kommenden CO_2-Spannungen, bei denen p_h größer ist, in der Tat wie eine Säure verhalten, muß also einerseits die Kohlensäurekapazität verringern, andererseits als Puffer wirken. Bei größeren CO_2-Spannungen, wenn der Neutralpunkt überschritten wird, müßte das Hämoglobin dann allerdings als Base auftreten und als solche Kohlensäure durch Neutralisation binden. Dies kommt jedoch physiologischer Weise kaum in Betracht (siehe aber Kap. 7).

Die Pufferwirkung des Blutes ist besonders in pathologischen Fällen aufgefallen, in denen sich trotz der Produktion gewaltiger Säuremengen, wie z. B. bei der diabetischen Azidose, der Wasserstoffexponent konstant hielt. Solche Fälle sind u. a. von Michaelis mitgeteilt[1]). Nur unter extremen Verhältnissen, bei schweren Fällen von Coma diabeticum, bei zu früh geborenen lebensschwachen Säuglingen, in der Agonie findet man Erniedrigungen von p_h[2]). Unter den krankhaften Bedingungen genügt also sehr häufig der Bikarbonatvorrat des Blutes zusammen mit seinem Eiweißgehalt, um die im Stoffwechsel entstehenden stärkeren Säuren zu neutralisieren. Untersucht man in solchen Fällen die Blutreaktion aber mit einer der älteren Titriermethoden, dann findet man, wie schon lange als Symptom von Azidosen bekannt ist, die Titrationsalkaleszenz herabgesetzt; ebenso ist auch die Kohlensäurekapazität, also die Gesamtmenge des festgehaltenen CO_2 verringert.

Freilich trägt gerade hier zur Erhaltung der Reaktion wesentlich auch die Tätigkeit der Nieren und Atmungsorgane mit bei. Dies wird später noch genauer erörtert werden (s. S. 141 u. 145). Wieviel auf Rechnung der Atmung zu setzen ist, davon kann man sich aber leicht überzeugen, wenn man die reduzierte Wasserstoffzahl mißt. Dann findet man, daß sogar unter physiologischen Bedingungen kleine Reaktionsdifferenzen vorkommen. So kann nach Hasselbalch z. B. durch die Art der Ernährung die Reaktion verschoben werden:

direkt gefundener Wasserstoffexponent

bei Fleischkost	$p_h = 7{\cdot}34$	alveoläre CO_2-Spannung = 38·9 mm
bei Pflanzenkost	7·36	„ „ 43·3 mm

---

1) Michaelis, Wasserstoffionenkonzentration S. 105. Siehe ferner: Aggazzotti, Arch. ital. de biol. **47**, 55 u. 66 (1907); Quagliariello, Biochem. Zeitschr. **44**, 162 (1912), Polanyi, ebenda **34**, 192 (1911); Rolly, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 22, Salge, Z. f. Kinderheilk. 4 (1912), van Slyke u. Mitarbeiter, J. of biol. chem. **30**, 289 ff. (1917).

2) Pfaundler, Arch. f. Kinderheilk. **41**, 174 (1905); Benedict, Pflügers Arch. **115**, 106 (1906), auch Szili, ebenda **115**, 82 (1906).

reduzierter Wasserstoffexponent

bei Fleischkost	7·33	CO_2-Spannung = 40 mm
bei Pflanzenkost	7·42	„ 40 mm

Die Reaktion bei Fleischkost erweist sich also nach Ausschluß des Atmungseinflusses deutlich saurer als bei Pflanzenkost. Auch in der Schwangerschaft ist der reduzierte Wasserstoffexponent deutlich, im Mittel um 0·05 gegenüber der Norm verkleinert[1]). Viel größer ist der Ausschlag des reduzierten Exponenten dann natürlich bei Krankheiten; H. Straub und Kl. Meier[2]) fanden bei schweren Niereninsuffizienzen p_h häufig kleiner als 7·3 und beobachteten sogar Senkungen bis 6·67, ähnlich im Coma diabeticum[3]). Bei so schweren Azidosen liegt die Kurve der Kohlensäurekapazität dann in ihrem ganzen Verlauf unter der Normalkurve; die Abb. 20 zeigt in Kurve 5 ein Beispiel[4]), in dem die Azidose freilich künstlich durch Salzsäurezusatz zum Blut herbeigeführt wurde[5]). In solchen Fällen sind die Blutpuffer durch die pathologisch vorhandenen starken Säuren bereits so stark in Anspruch genommen, daß schon von relativ niedrigen Spannungen ab CO_2 im wesentlichen nur noch physikalisch absorbiert werden kann.

Abb. 22.
Kohlensäurebindungskurven menschlichen Blutes (38°) I bei 3·4 %, II 10·0 %, III 11·8 %, IV 16·0 % Hämoglobin (nach Hasselbalch).

Von anderer Natur als die p_h-Erniedrigungen bei echter Azidose sind die bereits (S. 137) erwähnten Scheinazidosen durch ein relatives Plus an Hämoglobin. Die Abb. 22 nach Hasselbalch[6]) gibt dafür noch ein Beispiel. Es handelt sich um 4 Bindungskurven für Blute von verschiedenem Hämoglobingehalt; Fall I ist eine schwere perniziöse Anämie. Die zugehörigen p_h-Werte sind in der folgenden Tabelle enthalten:

---

1) Hasselbalch u. Gammeltoft, Biochem. Zeitschr. **68**, 206, (1915).
2) H. Straub u. K. Meier, Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz. **125**, 477 (1918).
3) Sonne und Jarlöv, ebenda **124**, 379 (1918).
4) Nach H. Straub und K. Meier, Biochem. Zeitschr. **89**, 156 (1918).
5) Siehe auch Haggard u. Y. Henderson, J. of biol. chem. **39**, 163 (1919) u. Peters u. Barr, ebenda **45**, 537 u. 571 (1921).
6) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **80**, 251 (1917).

	p_h bei 38° und 1·5 mm CO_2		p_h bei 38° und 40 mm CO_2		70 mm CO_2
Blut mit 3·4% *Hb*	8·61	(1·21)	7·40	(0·22)	7·18
10·0% „	8·41		7·37		7·18
11·8% „	8·29		7·345		7·17
16·0% „	8·09	(0·77)	7·32	(0·16)	7·16

Von einer relativen Azidose kann man bei den Bluten mit größerem Hämoglobingehalt höchstens insofern reden, als besonders bei niederen CO_2-Spannungen die CO_2-Kapazität durch das Hämoglobin merklich herabgedrückt ist. Aber bei der echten Azidose ist die Pufferung wohl durchweg verschlechtert, während hier die Pufferwirkung mit dem Hämoglobingehalt ansteigt, wie man leicht aus der eben gegebenen Tabelle ablesen kann[1]).

Der Einfluß des Hämoglobingehalts wird sehr beachtenswert, wenn man die Wasserstoffzahl von CO_2-freiem Blut messen will (s. S. 133), wie es von mir[2]) anempfohlen wurde, um bei einer Azidose den Anteil der fixen Säuren festzustellen. Die Veränderungen der Reaktion gegenüber der Norm können sehr groß sein, z. B.:

Kaninchen vor Vergiftung mit Strychnin		p_h = 8·85
„ nach „ „ „		7·77
Kaninchen vor Vergiftung mit Strychnin		8·62
„ nach „ „ „	(1. Probe)	8·42
„ „ „ „ „	(2. „)	7·01

Aber nur Proben mit gleichem Hämoglobingehalt dürfen wegen der Säurewirkung des Hämoglobins miteinander verglichen werden.

Schließlich ist noch die naheliegende Frage zu beantworten, inwieweit die physiologischen, durch die Atmung bedingten Änderungen der CO_2-Spannung auf die Wasserstoffzahl wirken, d. h. ob die aktuelle Reaktion von arteriellem und venösem Blut merklich verschieden ist. Die CO_2-Spannung schwankt normalerweise hoch gerechnet zwischen 30 und 50 mm, also um 20 mm, nach Christiansen, Douglas und Haldane[3]) aber gewöhnlich nur um 5—6 mm. Hasselbalch fand nun mit der S. 129 beschriebenen Schaukelmethode an defibriniertem Blut bei 38° im Mittel verschiedener Messungen für:

$$30 \text{ mm } CO_2 \qquad p_h = 7{\cdot}45$$
$$50 \text{ mm } CO_2 \qquad p_h = 7{\cdot}31$$

Das bedeutet eine Zunahme der Wasserstoffzahl vom venösen zum arteriellen Blut um 38 %[4]). Dabei haben aber die Messungen im Gegensatz zu den natürlichen Verhältnissen bei gleicher O_2-Spannung

[1]) Siehe dazu Ylppö, Zeitschr. f. Kinderheilk. **14**, 1 (1916).

[2]) Höber, Dtsch. medizin. Wochenschrift 1917, Nr. 18.

[3]) Christiansen, Douglas u. Haldane, Journ. of physiol. **48**, 244 (1914).

[4]) Siehe auch Höber, Pflügers Arch. **99**, 572 (1903).

stattgefunden, und das ist nicht gleichgültig. Nach Hasselbalch und Lundsgaard[1]) ist nämlich Oxyhämoglobin eine stärkere Säure als reduziertes Hämoglobin, und infolgedessen hat bei gleicher CO_2-Spannung das Blut mit größerer O_2-Spannung das kleiner p_h, wie folgende Daten von Hasselbalch lehren:

	O_2-Spannung	p_h bei 40 mm CO_2
arteriell	139 mm	7·27
venös	38 mm	7·29

Wenn nach Christiansen, Douglas und Haldane die CO_2-Spannung sich gewöhnlich im Kreislauf nur um 5—6 mm ändert, was bei gleicher O_2-Spannung nur eine p_h-Änderung um 0,04 bewirkt, so werden also davon schon wieder 0·02 durch die Änderung der O_2-Spannung kompensiert. Die Wasserstoffzahlen des arteriellen und venösen Blutes unterscheiden sich also gewöhnlich nur um 0·02[2]).

Reaktionsregulation des Blutes durch die Atmung. Es wurde mehrfach hervorgehoben, daß die Festlegung der Wasserstoffzahl des Blutes auf einen fast konstanten Wert wesentlich mit durch geeignete Regulierung der Lungenventilation, d. h. durch Anfachung oder Bremsung der Tätigkeit des Atemzentrums erreicht wird. Das auslösende Moment erblickte seiner Zeit Haldane mit Priestley[3]) in der CO_2-Spannung; steigt diese, so setzt durch stärkere Erregung des Atemzentrums Hyperpnoe ein, und es wird so lange CO_2 ausgeatmet, bis die Spannung wieder normal geworden ist; sinkt sie, so erfolgt das Gegenteil. Mit dieser Anschauung sind aber diejenigen Verhältnisse nicht vereinbar, unter denen die Hyperpnoe mit einer verminderten CO_2-Spannung einhergeht, wie z. B. bei der Atmung eines O_2-armen Gasgemisches, bei der Atmung im Höhenklima oder bei diabetischer Azidose. Hier sah man dann das erregende Moment in den sauren Produkten mangelhafter Oxydation und in den Azetonkörpern, die sich im Blut anhäufen. Und so kam Winterstein zu dem Schluß, daß es ganz allgemein Säuren oder daß es vielmehr die H-Ionen seien, welche bei Überschreitung der Normalzahl Hyperpnoe, bei Unterschreitung Hypopnoe vom Atemzentrum aus bewirken.

Diese Reaktionstheorie der Atmung ist von Winterstein[4])

---

[1]) Hasselbalch u. Lundsgaard, Biochem. Zeitschr. **38**, 88 (1912); ferner Christiansen, Douglas u. Haldane, l. c.

[2]) Siehe auch Parsons, Journ. of physiol. **51**, 440 (1917), L. J. Henderson, Journ. of biol. chem. **41**, 401 (1920).

[3]) Haldane u. Priestley, Journ. of physiol. **32**, 225 (1905).

[4]) Winterstein, Pflügers Arch. **138**, 167 (1911).

folgendermaßen experimentell begründet worden: Neugeborene Kaninchen wurden von der Aorta aus mit O_2-gesättigter Ringerlösung durchspült, wobei sie in Apnoe verfallen. Setzt man alsdann zu der Lösung $n/1000$ Salzsäure, bis 0,01 % Weinsäure oder 2—3% Kohlensäure hinzu, so kommt es zu Atembewegungen. Diesen Versuchen Wintersteins wurde von Laqueur und Verzár[1]) entgegengehalten, daß die wirksame Kohlensäurelösung nur etwa $2 \cdot 10^{-5}$ $H^{\cdot}$, die Salz- und die Weinsäurelösung hingegen etwa 10^{-3} $H^{\cdot}$ enthielten, und sie zeigten selber mit der Methodik von Winterstein, daß auch Essigsäure erst bei Konzentrationen reizt, deren $H^{\cdot}$-Gehalt ziemlich hoch oberhalb des $H^{\cdot}$-Gehalts der wirksamen CO_2-Lösungen gelegen ist. Daraus folgern Laqueur und Verzár, daß es doch eben auf die Säure Kohlensäure für die Atmung ankomme, daß nicht beliebige andere Säuren als Atemreize in Betracht kämen, und daß, wenn diese Einfluß hätten, sie nur indirekt durch Freimachen von Kohlensäure in den Geweben ihre Wirkung entfalteten. Aber auch hiergegen kann man mit Hasselbalch[2]) geltend machen, daß es auch nach den Versuchen von Laqueur und Verzár doch die $H^{\cdot}$-Ionen sein können, welche den generellen Atemreiz darstellen, nur daß daneben noch die Anionen der verschiedenen Säuren durch Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums dem $H^{\cdot}$-Reiz entgegenwirken können. Auch auf die sehr verschieden große Durchlässigkeit der Zellen für die verschiedenen Säuren als Ursache ihrer verschiedenen Wirksamkeit könnte noch hingewiesen werden[3]).

Vorzüglich wird die Auffassung von Winterstein aber durch schon vorher (S. 138) zitierte Versuche von Hasselbalch über den Einfluß verschiedener Ernährung auf die Wasserstoffzahl gestützt. Wir sahen, daß, während das Blut bei Fleisch- und bei Pflanzenkost, wenn es unmittelbar nach Entnahme aus dem Körper untersucht wird, die gleiche Wasserstoffzahl zeigt, eine deutliche Verschiebung nach der sauren Seite bei der Fleischkost herauskommt, sobald bei Behandlung mit derselben CO_2-Spannung von 40 mm die reduzierte Wasserstoffzahl festgestellt wird. Die Ursache ergibt sich aus Daten der Tabelle S. 138 u. 139, auf die vorher noch nicht aufmerksam gemacht wurde. Nämlich bei Fleischkost geht automatisch die Lungenventilation in die Höhe, so daß die alveolare CO_2-Spannung und damit auch die CO_2-

---

[1]) Laqueur und Verzár, Pflügers Arch. **143**, 395 (1911).

[2]) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **46**, 403 (1912).

[3]) Siehe dazu Jacobs, Amer. Journ. of physiol. **51**, 321 (1920); ferner Kap. 7.

Spannung im Blut sinkt und zwar genau um so viel, daß der p_h-Wert unverändert bleibt.

In ähnlicher Weise wird nach heftiger Muskelarbeit die Wasserstoffzahl, die infolge der Säureproduktion zeitweilig trotz starker Hyperpnoe und damit Hand in Hand gehender Verminderung der alveolaren CO_2-Spannung gestört sein kann, schließlich durch die Atmung wieder einreguliert. Ein Beispiel dafür geben die folgenden Zahlen nach Hasselbalch[1]):

vor der Arbeit	p_h = 7·33 bei 38·2 mm alv. CO_2-Spannung
nach „ „	7·21 „ 29·4 „ „ „ „
vor der Arbeit	p_h = 7·33 bei 38·1 mm alv. CO_2-Spannung
nach „ „	7·21 „ 31·3 „ „ „ „
1 Stunde später	7·35 „ 35·5 „ „ „ „

Auch Ansäuerung des Blutes durch Infusion von Säure führt, wenn sie nicht übertrieben wird, zu einer so genau ausgeglichenen Hyperpnoe, daß das Blut sich von neuem auf die normale Wasserstoffzahl einstellt. Dies wird besonders klar durch die Abb. 23 nach einem Versuch von Haggard und Y. Henderson[2]) zur Darstellung gebracht. Auf der Abszisse sind die CO_2-Spannungen, auf der Ordinate die gebundenen CO_2-Mengen, ausgedrückt in Volumprozenten, abgetragen. Kurve 1 ist die Normalkurve der Kohlensäurebindung bei einem Hund, Kurve 2 und 3 entsprechen der intravenösen Zufuhr von 22·5 bzw. 45 ccm norm.-HCl, Kurve 4 gehört zu einer einige Zeit später entnommenen Blutprobe. Die vier Punkte auf den vier Kurven

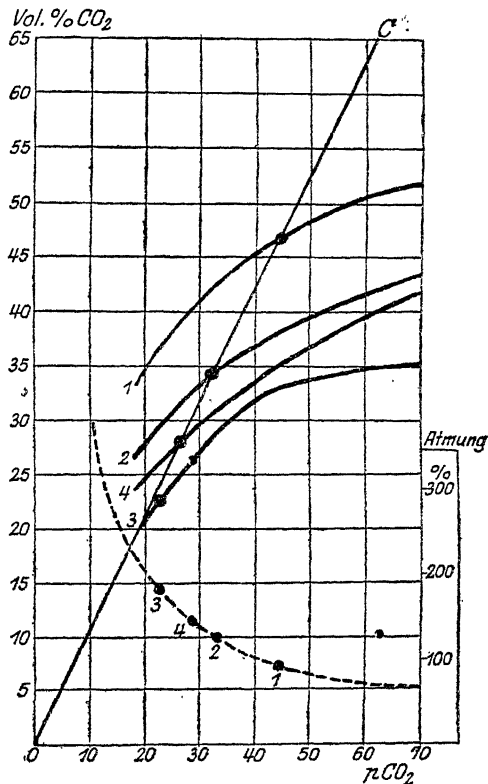



Abb. 23.
Änderung der Kohlensäurekapazität des Blutes und Änderung der Atmung nach HCl-Infusion (nach Haggard und Y. Henderson).

---

1) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **78**, 112, (1916).

2) Haggard u. Y. Henderson, Journ. of biol. chem. **39**, 163 (1919). Siehe auch Winterstein, Biochem. Zeitschr. **70**, 45 (1915); Fleisch, Pflügers Arch. **190**, 270 (1921).

verzeichnen die Werte von freiem und gebundenen CO_2 für das arterielle Blut; sie liegen alle ziemlich genau auf der Geraden OC, die alle Punkte mit dem gleichen $p_h = 7{\cdot}516$ verbindet (s. dazu Abb. 20, S. 134). Die gestrichelte Kurve endlich bedeutet die Änderung des Atemvolumens, bezogen auf das Atemvolumen bei 40 mm CO_2-Spannung. Mit dem Einsetzen der Säureinfusion sinkt also die Bikarbonatkohlensäure, und infolge der durch die $H^{\cdot}$-Ionen ausgelösten Hyperpnoe sinkt auch die CO_2-Spannung und um gerade so viel, daß aus dem neuen Verhältnis von freiem und gebundenem CO_2 wieder der ursprüngliche p_h-Wert resultiert. — Bringt man umgekehrt durch Infusion von Lauge die Wasserstoffzahl zum Sinken, dann vermindert sich die Lungenventilation, und die CO_2-Spannung steigt (Winterstein l. c.).

Kommen wir nun noch einmal kurz auf diejenige Hyperpnoeformen zurück, die, statt wie gewöhnlich durch Steigerung der CO_2-Spannung ausgelöst zu werden, mit Spannungsabfall einhergehen, vor allem also auf die Sauerstoffmangeldyspnoe. Die ursprüngliche, auch vorher erwähnte Annahme einer Anhäufung saurer Produkte des intermediären Stoffwechsels, vor allem von Milchsäure im Blut im Zustand der Asphyxie oder Anoxyämie ist heute auf Grund der chemischen Analysen des Blutes verlassen. Die Reaktionstheorie der Atmung kann aber auch hier das Verhalten erklären, wenn man mit Winterstein[1]) die Zunahme der $H^{\cdot}$-Konzentration ins Atemzentrum selbst verlegt, indem man annimmt, daß bei O_2-Mangel in ihm saure Produkte entstehen. Die Hyperpnoe wäre dann keine hämatogene, wie gewöhnlich, sondern eine zentrogene, wie die treffenden Ausdrücke Wintersteins lauten. Die Folgen der zentrogenen Hyperpnoe müssen dann aber andere sein als die der hämatogenen, falls auch die erstere zu einer Rückkehr zur Norm unter Einhaltung der normalen Wasserstoffzahl führen soll. Da bei Beginn der zentrogenen Hyperpnoe die Verteilung der Kohlensäure im Blut zunächst unverändert ist, so muß die Folge der stärkeren Ventilation eine Abnahme der CO_2-Spannung und damit ein Absinken der Wasserstoffzahl sein; dies ist auch von Winterstein festgestellt worden[2]). Der dadurch entstehende Überschuß an gebundener Bikarbonatkohlensäure muß nun beseitigt werden; das geschieht auch in der Tat und zwar durch Ausscheidung von Bikarbonat in den Harn, der zeitweilig alkalische Reaktion annimmt[3]). So kehrt die Wasserstoffzahl des Blutes wieder zur Norm zurück.

Man ersieht hieraus, daß sowohl die hämatogene Hyperpnoe durch Ansäuerung des Blutes wie die zentrogene Hyperpnoe durch Säuerung des Atemzentrums die Gesamtkohlensäure des Blutes, also die Titrationsalkaleszenz herabgesetzt; aber die Wege dazu sind verschieden, und wenn man mit Winterstein in Anlehnung an Mossos Akapnie den Zustand verminderten Kohlensäuregehalts als Hypokapnie

---

1) Winterstein, Pflügers Arch. **187**, 293 (1921).

2) Winterstein, Biochem. Zeitschr. **70**, 45 (1915).

3) Haggard und Y. Henderson, Journ. of biol. chem. **43**, 15 (1920); Haldane, Kellas und Kennaway, Journ. of physiol. **53**, 181 (1919). Ferner Ilzhöfer, Arch. f. Hygiene **88**, 285 (1919).

bezeichnet, so hat man demnach eine hämatogene von einer zentrogenen Hypokapnie zu unterscheiden.

Die Wasserstoffzahl des Harns. In den vorangegangenen Darlegungen sind die Nieren als Reaktionsregulatoren des Körpers hingestellt worden, insofern als sie ein Übermaß saurer, eventuell auch alkalischer Stoffwechselprodukte aus dem Blut zu eliminieren haben, und da der Stoffwechsel auch in dieser Hinsicht sehr verschieden intensiv sein kann, so darf man erwarten, daß die Reaktion des Harns nicht angenähert nur in so engen Grenzen schwanken wird wie die des Blutes, zumal da auch die Hauptpuffersubstanzen des Blutes im Harn fehlen. In der Tat variiert die Titrations- wie die Ionenazidität des Harns in weiten Grenzen.

Die Ionenazidität wurde teils nach der Gaskettenmethode bestimmt, wobei die früher (S. 130) angegebenen Kautelen gegen ein Entweichen der Kohlensäure zu beachten sind, teils nach der Indikatorenmethode [1]). Die Ionenazidität ist im allgemeinen durch die p_h-Werte 5—7 zu umgrenzen. Doch können diese Grenzen bei überreichlichem Angebot von Säure oder Alkali auch weit überschritten werden. Ylppö [2]) fand im Harn von Kindern, die Emser Wasser zu trinken bekommen hatten, p_h-Werte bis zu 8·5; Rohde [3]) sah nach Verfütterung von Borsäure an Frösche den Wasserstoffexponenten bis 4·5 sinken, nach Verfütterung von Soda bis 9·5 steigen.

Titrations- und Ionenazidität varieren oft unabhängig voneinander, wie die folgende Tabelle nach Höber und Jankowsky [4]) zeigt:

Menschlicher Harn:

p_h	Titer
5·24	46
5·28	34
5·30	42
5·34	69
5·51	75

Dies kann wohl erwartet werden. Denn der $H^{\cdot}$-Gehalt des Harns ist normalerweise wesentlich bestimmt durch das Verhältnis von pri-

---

[1]) Wegen der Störungen durch die Farbe des Harns siehe Sörensen, Ergebnisse der Physiologie 1912; Walpole, Biochem. Journ. **5**, 207 (1910); Höst, Zeitschr. f. klin. Mediz. **81**, 266 (1915).

[2]) Ylppö, Veröffentl. d. Zentralstelle f. Balneol. **3**, 83 (1918).

[3]) Rohde, Pflügers Arch. **182**, 114 (1920).

[4]) Höber, Hofmeisters Beiträge **3**, 525 (1903). Siehe ferner: v. Rhorer, Pflügers Arch. **86**, 586 (1901); Foà, Arch. di Fisiol. **3**, 369 (1906); W. E. Ringer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 341 (1909); v. Skramlik, ebenda **71**, 290 (1911); Quagliariello, Rend. Acc. dei Lincei **20**, Ser. 5, 659 (1911); L. J. Henderson und Palmer, Journ. of biol. chem. **13**, 393 (1913) u. **17**, 305 (1914).

märem und sekundärem Phosphat (s. dazu S. 121); seine Titrationsazidität, die man durch Titration mit Phenolphthalein als Indikator ausführt, richtet sich dagegen allein nach der absoluten Menge von primärem Phosphat, unabhängig von der Menge des daneben noch anwesenden sekundären Phosphats (s. S. 124)[1].

Dennoch ändern sich Ionen- und Titrationsazidität oft auch parallel, wie etwa im Zusammenhang mit Unterschieden in der Ernährung. v. Skramlik (l. c.) fand z. B. folgende Grenzwerte bei verschiedenen Kostformen:

	Titer	p_h
Kohlenhydratkost	13·5—18·5	5·84—5·89
Milchkost	18·5—22·0	5·86—6·06
Fleischkost	24.0—45·0	5·38—5·27

Der titrimetrisch gewöhnlich saurere Fleischharn hat also auch die höhere $H^{\cdot}$-Konzentration. Ähnlich fand Hasselbalch[2] in 6 zu verschiedenen Tageszeiten gesammelten Harnquanten im Mittel mehrerer Tage:

	8^h	$10^h\,15'$	$11^h\,45'$	2^h	$3^h\,30'$	$4^h\,45'$
bei Pflanzenkost:	$[H^{\cdot}] = 26$	35	0·23	0·21	0·35	$1·0 . 10^{-7}$
bei Fleischkost:	$[H^{\cdot}] = 52$	100	130	100	76	$65 . 10^{-7}$

Die Abhängigkeit der Organtätigkeit von der Wasserstoffzahl. Fragt man sich nach dem Sinn der so hervorragend sicheren Verankerung der Wasserstoffzahl des Blutes, so wird man zu der Annahme gelangen, daß auch andere Organe ähnlich wie das Atemzentrum gegen $H^{\cdot}$-Ionen sehr empfindlich sind, wenn auch nicht in gleichem Maß, da ja möglicherweise das Atemzentrum besonders leicht alarmiert wird, um die übrigen Organe vor einem bedrohlichen Anwachsen der Wasserstoffzahl schützen zu können. Experimentelle Anhaltspunkte für diese Annahme gibt es aber bisher noch relativ wenige.

Beim Herzen vom Frosch hat A. J. Clark[3] gefunden, daß Erniedrigung des Wasserstoffexponenten der Ringerlösung von 7·7 auf auf 6·5 innerhalb 20′ die Hubhöhe deutlich erniedrigt, Cowles Andrus[4] fand beim Schildkrötenherzen, daß es sogar schon auf eine Erniedrigung von 7·6 auf 7·3 anspricht, indem unter Tonussenkung die Hubhöhe zunimmt. Nach Dale und Thacker[5] ist die Empfindlich-

---

[1] Siehe dazu Michaelis, Wasserstoffionenkonzentration S. 108.

[2] Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **46**, 403 (1912).

[3] A. J. Clark, Journ. of Pharm. und Exp. Ther. **4**, 425 (1913).

[4] Cowles Andrus, Amer. Journ. of physiol. **48**, 221 (1919).

[5] Dale und Thacker, Journ. of physiol. **47**, 493 (1914).

keit der verschiedenen Abschnitte des Froschherzens gegen $H^{\cdot}$ charakteristisch verschieden; die p_h-Bereiche, innerhalb deren Sinus, Vorhof und Ventrikel ihre automatische Tätigkeit entfalten können, decken einander nicht:

Sinus	$p_h =$ 4— 9·5
Vorhof	5·5—10·5
Ventrikel	6·5—11

Die Resistenz gegen $H^{\cdot}$ ist also auf der venösen Seite — vielleicht im Interesse der nomotopen Reizbildung — am größten; durch Lösungen von einer gewissen Alkaleszenz läßt sich daher die Schlagfolge umdrehen. Auch der Stoffwechsel des Herzens, d. h. sein Zuckerverbrauch wird nach Rona und Wilenko[1]) durch Erniedrigung des Wasserstoffexponenten der Durchspülungsflüssigkeit um geringe Beträge (von 7·35 auf etwa 6·5) um mehrere hundert Prozent herabgesetzt[2]).

Auch die Blutgefäße sprechen auf ziemlich kleine Änderungen der $H^{\cdot}$-Konzentration an. Fleisch[3]) stellte fest, daß Zusatz von 0·5 bis höchstens 5 Volumprozent CO_2 zu Ringerlösung eine Dilatation der Gefäße des Frosches bewirkt, während höhere Gehalte konstriktorisch wirken. Die Erweiterung geschieht wahrscheinlich durch Vermittelung nervöser Elemente. An Stelle der Kohlensäure kann auch Salzsäure verwendet werden, von der $n/1000$ noch dilatierend, $4\,n/1000$ schon kon-

---

1) Rona und Wilenko, Bioch. Z. **59**, 173 (1914).

2) Nach Mansfeld und v. Szent-Györgyi (Pflügers Arch. **184**, 236 [1920]) soll die Kohlensäure ähnlich wie beim Atemzentrum den physiologischen Anreiz zur automatischen Betätigung auch beim Herzen abgeben. Sie stützen diese Ansicht auf folgende nicht beweiskräftige Versuche: Durchspült man das Herz mit CO_2-freier Ringerlösung, der zum Abfangen der sich bildenden Kohlensäure kleine Mengen $NaOH$ zugefügt sind, so bleibt es stehen. Dies soll jedoch keine Vergiftung durch OH' sein; denn geht man mit der $NaOH$-Konzentration eben unter die Giftigkeitsschwelle herunter und vergleicht diese Lösung mit einer doppelt so konzentrierten Ammoniaklösung, deren OH'-Gehalt wegen der geringen Dissoziation des Ammoniaks (s. S. 74) etwa 100mal kleiner, deren CO_2-Bindungsvermögen dagegen größer ist als das der $NaOH$-Lösung, so tritt in der Ammoniaklösung dennoch Lähmung ein. Also werde das Herz nicht durch OH' gelähmt, sondern durch Kohlensäuremangel. — Dieser Versuch der Autoren ist deshalb nicht beweisend, weil NH_3 ungleich viel leichter in die lebenden Zellen eindringt als $NaOH$ (siehe Kapitel 7). Aus dem gleichen Grund ist die von Mansfeld angenommene physiologische Reizwirkung der Kohlensäure auf den automatischen Darm und ihre Notwendigkeit für die indirekte Erregbarkeit des Muskels nicht bewiesen (siehe Mansfeld, Pflügers Archiv **188**, 221 und 247 [1921]).

3) Fleisch, Pflügers Arch. **171**, 86 (1918). Siehe ferner Gaskell, Journ. of physiol. **3**, 48 (1880).; Bayliss, Journ. of physiol. **26**, XXXII (1900); Schwarz u. Lemberger, Pflügers Arch. **141**, 149 (1911).

stringierend wirken. Die Dilatationsreaktion ist also ungefähr ebenso empfindlich wie die Atmungsreaktion in Wintersteins Durchspülungsversuchen an neugeborenen Kaninchen (s. S. 142). Der p_h-Wert für eine 2 %ige Kohlensäurelösung beträgt ungefähr 4,8 [1]).

Bei den rhythmischen Bewegungen des Darms vom Kaninchen untersuchten Rona und Neukirch [2]) den Einfluß der $H^{\cdot}$-Konzentration. Sie fanden als Grenzwerte 5·6 p_h einer- und 8·82 p_h andrerseits. Aber auch schon 6·3 schädigt deutlich im Verhältnis zu 7·3 p_h. — Beim Muskel vom Frosch wird die Erregbarkeit und die Dauer der Leistungsfähigkeit durch $p_h = 4{\cdot}5$ erheblich herabgesetzt [Neugarten [3])]. Beim Nerven stellt sich im Überschuß von $H^{\cdot}$ im Anschluß an das Refraktärstadium nach einer Reizung eine vorübergehende Phase von Übererregbarkeit ein, welche bei $p_h = 4$—5 ihr Maximum erreicht, und welche oberhalb $p_h = 7{\cdot}4$ fehlt (Adrian [4])). Auch die vasomotorischen Zentra werden nach Mathison [5]) ähnlich wie das Atemzentrum durch H-Ionen erregt.

Die Wasserstoffzahl der Organe und der Körperflüssigkeiten. Nach diesen Angaben sind noch relativ hohe H-Ionen-Konzentrationen mit dem Leben der Organe verträglich. Das wäre insofern wohl zu verstehen, als sich in den Organen als Produzenten von sauren Stoffwechselprodukten leicht gelegentlich größere $H^{\cdot}$-Mengen ansammeln könnten. Wie weit das zutrifft, lehren die folgenden Beobachtungen.

Michaelis [6]) hat das Problem, die Wasserstoffzahl des Organinnern zu bestimmen, in der Weise zu lösen versucht, daß er wässerige Extrakte der Organe herstellte und deren $H^{\cdot}$-Konzentration mit der Gaskette bestimmte. Er ging dabei von der Überlegung aus, daß bei Puffersystemen die Wasserstoffzahl von der Konzentration der Puffersubstanzen ziemlich wenig abhängig ist. Die Organe wurden teils direkt, teils nach Aufkochen unmittelbar nach der Entnahme zerkleinert und dann extrahiert. Im ersten Fall ist eine im Vergleich zum Leben hohe Wasserstoffzahl zu erwarten, weil die postmortale Säurebildung mitwirkt, im zweiten Fall wird die letztere zwar ver-

---

[1]) Über die Abhängigkeit der Adrenalinempfindlichkeit der Gefäße von der $H^{\cdot}$-Konzentration s. A. K. E. Schmidt, Arch. f. exper. Path. **81,** 144 (1921).

[2]) Rona und Neukirch, Pflügers Arch. **148,** 273 (1912).

[3]) Neugarten, ebenda **175,** 94 (1919).

[4]) Adrian, Journ. of physiol. **54,** 1 (1920).

[5]) Mathison, Journ. of physiol. **41,** 416 (1910) u. **42,** 283 (1911).

[6]) Michaelis und Kramsztyk, Biochem. Zeitschr. **62,** 180 (1914).

hindert, dafür aber die etwa vorhandene Kohlensäure durch das Kochen ausgetrieben. Die Ergebnisse seien durch folgende Beispiele dargelegt:

	gekocht zerkleinert	roh zerkleinert
Ratte, Leber	$p_h = 6{\cdot}96$	$p_h = 6{\cdot}56$
Hund, Leber	7·03	6·46
Hund, Pankreas	7·06	6·73
Katze, Herz	7·03	6·63
Katze, Muskel	6·91	6·02

Danach ist der H˙-Gehalt der Organe zwar deutlich größer als der des Blutes; aber immerhin sind die vor der postmortalen Säurung gewonnenen Extrakte ziemlich genau neutral und die nach einfacher Zerkleinerung gewonnenen auch nur schwach sauer bis auf den Muskelextrakt, dessen Wasserstoffexponent, wie zu erwarten, wegen der spezifisch reichlichen Bildung der Verkürzungssubstanz des Muskels, der Milchsäure (siehe Kapitel 12), erheblicher nach der sauren Seite ausschlägt [1]).

Einen vollkommeneren Einblick in die natürlichen Reaktionsverhältnisse innerhalb der Gewebe gewähren die intravitalen Messungen der Wasserstoffzahl von Schade, Neukirch und Halpert [2]). Diese konstruierten eine in das lebende Gewebe einzuführende Subkutanelektrode auf folgende Weise: In den mit einer Punktionsnadel hergestellten die Haut perforierenden Stichkanal wird das kapillare Ende eines Glasrohrs eingeführt, durch welches ein Strom von Wasserstoff mit einem Zusatz von 40 mm CO_2 hindurchfließt; in die Kapillare kann ein Platindraht vorgeschoben werden, so daß er eben in den Tropfen Gewebsflüssigkeit eintaucht, welcher vom Grunde des Stichkanals in die Spitze der Kapillare eindringt. Man leitet nun vom Gewebsinnern mit der Subkutangaselektrode, von der Hautoberfläche unter Zwischenlagerung einer in gesättigter KCl-Lösung getränkten Mullbinde mit einer Kalomelelektrode ab und mißt die elektromotorische Kraft dieser Kette. Berücksichtigt man dann noch in einer hier nicht näher zu beschreibenden Weise die Potentialdifferenz, die von der Zwischenschaltung der Gewebsstrecke zwischen Gaselektrode und KCl-Lösung herrührt, so läßt sich die Wasserstoffzahl für die Ge-

---

[1]) Siehe hierzu auch Pechstein, Biochem. Zeitschr. **68**, 140 (1915). Goldberger, ebenda **84**, 201 (1917). Über eine Messung der $H^{\cdot}$-Produktion durch den Muskel während seiner Kontraktion mit Hilfe einer angelegten Mangandioxyd- und einer Kalomelelektrode s. Roaf, Journ. of physiol. **48**, 380 (1914).

[2]) Schade, Neukirch und Halpert, Zeitschr. f. ges. exper. Mediz. **24**, 11 (1921).

websflüssigkeit auswerten. Es ist nur streng darauf zu achten, daß der Stichkanal kein Blut enthält. Auf diese Weise fanden Schade, Neukirch und Halpert, daß bei normalem subkutanem Gewebssaft des Menschen außerhalb der Muskelfaszien der Wasserstoffexponent 7·09—7·29 beträgt, also ein wenig nach der sauren Seite vom Blut abweicht, und daß daran gewöhnliche Muskelarbeit nichts ändert. Wird aber ein Kaninchen zu erschöpfender Muskelarbeit gezwungen, so sinkt p_h auf 6·60—6·69, die Reaktion wird also ausgesprochen sauer. Von erheblichem klinischem Interesse ist die intravitale Messung von Ödemflüssigkeit, Transsudaten, Exsudaten und Eiter. Es ergab sich, daß in entzündlichen Exsudaten und akut sich bildendem Eiter die Reaktion weit von der Neutralität abweicht und nach der sauren Seite hin verschoben wird; Schade, Neukirch und Halpert fanden bei entzündlichen Exudaten $p_h = 7{\cdot}00—7{\cdot}09$, bei Eiter durch akute Entzündungen sogar $p_h = 5{\cdot}96—6{\cdot}44$[1]).

Die Organe scheiden nun teilweise als Produkte ihrer spezifischen Betätigung Säfte ab, deren Wasserstoffzahl in Anpassung an den Verwendungszweck sehr verschieden ist. Die meisten Körperflüssigkeiten sind annähernd neutral [Friedenthal[2])], so Tränen, Humor aqueus, Schweiß, Milch, Amnionsflüssigkeit, peritoneale und perikardiale Exsudate [Foà[3]), Davidsohn[4])]. Der Liquor cerebrospinalis reagiert nach Ylppö[5]) vielleicht etwas alkalischer als Blut ($p_h = 7{\cdot}71 — 7{\cdot}85$); Parsons und Shearer[6]) fanden indessen bei besonders sorgfältigem Schutz gegen Abdunsten der Kohlensäure im Mittel $p_h = 7{\cdot}40$. Von den Verdauungssäften reagieren auch Speichel und Galle annähernd neutral. Beim Speichel fanden

[1]) Der Zellsaft von Pflanzenzellen reagiert, wie lange bekannt ist, oft kräftig sauer. Hempel (Compt. rend. Labor. de Carlsberg **13**, 1 (1917) fand im ausgepreßten Saft sukkulenter Pflanzen mit der Gaskettenmethode $p_h = 5{\cdot}7 — 3{\cdot}9$. Man kann auch die natürlichen Anthozyane im Saft vieler Pflanzenzellen als Indikatoren verwenden und aus der Farbe auf die Reaktion schließen; Haas (Journ. of biol. chem. **27**, 233 [1916]) fand so p_h-Werte bis zu 3. Endlich kann man auch in manche Pflanzenzellen Indikatoren, wie z. B. Methylorange, Methylrot oder Neutralrot, von außen einführen (Rohde, Pflügers Arch. **168**, 411 [1917], Collander, Jahrb. f. wissensch. Bot. **60**, 354 (1921); siehe dazu auch Kap. 7); auch dabei ergibt sich, daß die Azidität oft $p_h = 4$ übersteigt.

[2]) Friedenthal, Zeitschr. f. allg. Physiol. **1**, 56 (1901).

[3]) Foà, Arch. di Fisiol. **3**, 369 (1906).

[4]) Davidson, Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**, 10 (1913).

[5]) Ylppö, ebenda **17**, 157 (1918).

[6]) Parsons und Shearer, Journ. of physiol. **54**, 62 (1920); Quarterly Journ. of med. **14**, 120 (1921); ferner Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. **124**, 137 (1921).

Michaelis und Pechstein[1]) ungefähr $p_h = 6{\cdot}9$. Bei der Galle aus der Gallenblase verschiedener Tiere beobachtete Quagliariello[2]) $p_h = 6{\cdot}52 - 7{\cdot}89$, Okada[3]) $5{\cdot}33 - 7{\cdot}47$; im Hunger ist die Galle mehr sauer, bei Fütterung mehr alkalisch. Die direkt aus der Leber abfließende Galle ist nach Okada noch $H^{\cdot}$-ärmer, es ist $p_h = 7{\cdot}82$. Etwas stärker nach der alkalischen Seite liegt die Reaktion von Pankreas- und Darmsaft, immerhin weniger, als gemeinhin angenommen wurde. Pankreas- und Darmsaft haben keineswegs die Alkaleszenz einer Sodalösung, wie oft gesagt und für künstliche Verdauungsversuche in die Praxis übertragen worden ist, vielmehr diejenige einer Bikarbonatlösung; so ergaben die Messungen von Auerbach und Pick[4]) folgende $H^{\cdot}$-Werte:

Pankreassaft	$p_h = 7{\cdot}3 - 8{\cdot}7$
Darmsaft	8·3
0·1 norm. $NaHCO_3$	8·3
0·1 norm. Na_2CO_3	11·53

Die stärkste Abweichung vom Neutralpunkt zeigt der Magensaft. Wird er nicht unter besonderen Vorsichtsmaßregeln gewonnen, so ist seine Wasserstoffzahl leicht durch Speichel und Schleim verringert; man findet dann $p_h = 1{\cdot}16 - 2$ [Fraenckel[5]), Foà[6]), Tangl[7]), Michaelis und Davidsohn[8])]; reinster durch Scheinfütterung erhaltener Magensaft hat nach Rosemann[9]) $p_h = 0{\cdot}8 - 0{\cdot}98$.

Von der Reaktion der Organe und der Körperflüssigkeiten hängt in hohem Maß die Aktivität der Enzyme ab; eine Störung der normalen Reaktion bedeutet wohl stets auch eine Beeinträchtigung der Enzymwirkung. Dieser Zusammenhang wird erst später (s. Kap. 6) genauer behandelt werden.

Die Wasserstoffzahl des Meerwassers. Für viele, besonders niedere Tiere spielt rein äußerlich das Meerwasser bis zu einem gewissen Grad die Rolle des Blutes. Wir werden später sehen (Kapitel 9), daß auch in chemischer Beziehung durch Qualität und Quantität der Salze eine

---

1) Michaelis und Pechstein, Biochem. Zeitschr. **59,** 77 (1914).

2) Quagliariello, Rend. Acc. dei Lincei **20,** Ser. 5a, 302 (1911).

3) Okada, Journ. of physiol. **50,** 114 (1916).

4) Auerbach und Pick, Arb. aus dem kaiserl. Gesundheitsamt **43,** 155 (1912); Biochem. Zeitschr. **48,** 425 (1913).

5) Fraenckel, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. **1,** 1 (1905).

6) Foà, Arch. di Fisiol. **3,** 369 (1906).

7) Tangl, Pflügers Arch. **115,** 64 (1906).

8) Michaelis und Davidsohn, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. **8,** 398 (1910).

9) Rosemann, Pflügers Arch. **169,** 188 (1917).

weitgehende Ähnlichkeit zwischen Blut und Meerwasser besteht. Hier soll zunächst nur von der Reaktion des Meerwassers und ihrer physiologischen Bedeutung die Rede sein.

Zur Bestimmung der aktuellen Reaktion kann, da die Komplikationen durch Gehalt an Eiweiß und durch Eigenfarbe beim Meerwasser fortfallen, die Indikatorenmethode benutzt werden. Jedoch ist der „Salzfehler“ zu berücksichtigen (s. S. 116). Die Gaskettenmethode führt bei geeigneter Anwendung [1]) zum gleichen Ergebnis wie die Indikatorenmethode. Nach den genauen Messungen von W. E. Ringer [2]), Bethe [3]), Sörensen und Palitzsch [4]) u. a. bewegt sich der $H^{\cdot}$-Gehalt zwischen ziemlich engen Grenzen, nämlich zwischen $p_h = 7{\cdot}82$ und 8·3. Das sauerste Meerwasser, dem bei zahlreichen Beobachtungen Palitzsch begegnete, war das Tiefenwasser des Schwarzen Meeres mit einem p_h-Wert von 7·26. Das Oberflächenwasser ist meistens alkalischer als das Wasser der Tiefe. Daß die Variationsbreite der Reaktion so eng ist, liegt wenigstens zum Teil an dem Gehalt des Meerwassers an Puffern in Gestalt der kohlensauren Salze, wenn auch die Pufferung lange nicht so vollkommen ist wie beim Blut.

Das Meerwasser ist also deutlich alkalischer als das Blut, die Meerestiere leben also in einem etwas anderen Reaktionsmedium als die Organe der höheren Tiere. Ob aber die Flüssigkeiten ihres Körperinnern, vom Stoffwechsel der Organe beeinflußt, nicht doch noch blutähnlicher auch in der Reaktion sind, ist fraglich. Die Körperflüssigkeit des Seeigels Toxopneustes variegatus hat nach Mc Clendon [5]) $p_h = 7{\cdot}7 - 7{\cdot}8$, das Blut der Schneckenmuschel Strombus gigas $p_h = 7{\cdot}5$. Die Reaktion des Meerwassers wird von Mc Clendon dabei zu 8·1—8·22 gefunden.

Was nun die physiologische Bedeutung dieses $H^{\cdot}$-Gehalts anlangt, so läßt sie sich heute schon durch eine ganze Anzahl von Beispielen beweisen, wenn auch vielfach mangels exakt durchgeführter Messung der $H^{\cdot}$-Konzentration nicht zahlenmäßig.

So zeigten Herbst [6]) und J. Loeb [7]) schon vor längerer Zeit, daß

[1]) Siehe dazu Hasselbalch, Bioch. Zeitschr. **49**, 451 (1913) und Sörensen u. Palitzsch, ebenda **51**, 307 (1913).

[2]) W. E. Ringer, Chemisch Weekblad **6**, 113 (1909); Zeitschr. f. physiolog. Chem. **60**, 341 (1909).

[3]) Bethe, Pflügers Arch. **127**, 256 (1909).

[4]) Sörensen u. Palitzsch, Biochem. Zeitschr. **24**, 387 (1910); Palitzsch, ebenda **37**, 116 (1911).

[5]) Mc Clendon, Journ. of biol. chem. **28**, 135 (1917).

[6]) C. Herbst, Arch. f. Entwicklungsmechanik **7**, 486 (1898) u. **17**, 416 (1904).

[7]) J. Loeb, ebenda **7**, 631 (1898).

die Entwicklungsgeschwindigkeit bei Seeigeln durch kleine *OH'*-Mengen angeregt werden kann. Für Paramäcien zeigte weiter Loeb[1]), für die Plutei von Seeigeln Herbst[2]), daß Alkalizusatz auch die Lebensfähigkeit erhöht; bei Paramäcien z. B., welche in einer Engelmannschen Kammer einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt werden, verlängerte sich das Leben durch einen Zusatz von *NaOH* bis zur Konzentration $6 \cdot 10^{-5}$ um nicht weniger als um 100—200%. Ein weiterer, besonders schlagender Beweis für die Bedeutung der *OH*-Ionen sind die viel erörterten Versuche von J. Loeb[3]), in denen er zeigte, daß durch hypertonisches Meerwasser parthenogenetische Entwicklung angeregt werden kann. Diese Versuche gelangen Loeb zuerst in Woods Hole am Atlantischen Ozean; als er sie dann in Pacific Grove am Stillen Ozean wiederholte, glückten sie nicht mehr. Schließlich stellte es sich heraus, daß man dem Wasser in Pacific Grove pro Liter 0·0002 Mol *NaOH* zumischen muß, damit die Parthenogenese auch dort zu erzielen ist. Mit dem Beginn der Eientwicklung geht dann ein erhöhter Sauerstoffverbrauch einher; Loeb hatte dies aus verschiedenen Gründen vermutet, die Erregung der Entwicklung durch *OH'*-Zusatz auch schon als Oxydationssteigerung angesprochen und seine Vermutung durch den Nachweis gestützt, daß nur in Gegenwart von Sauerstoff die *OH*-Ionen wirksam sind. Später hat dann Warburg[4]) gezeigt, daß in der Tat durch ganz geringfügige Steigerung der *OH'*-Konzentration von ungefähr 10^{-8} auf 10^{-6} der Sauerstoffverbrauch der befruchteten Seeigeleier eventuell um mehr als 100% gesteigert werden kann. Auch wäre hier noch zu erwähnen, daß die aktive Fähigkeit zur Befruchtung bei den Seeigelspermatozoen nach Herbst[5]) an ein ganz bestimmtes Intervall von *OH'*-Konzentrationen, desgleichen die passive Fähigkeit bei den Seeigeleiern an ein bestimmtes, aber höher gelegenes Intervall von *OH'* gebunden ist, und daß die notwendigen Alkaleszenzgrade bei verschiedenen Arten verschiedene sind; im engsten Zusammenhang hiermit steht die Entdeckung von Loeb[6]), daß durch Zusatz von 1—2 ccm 0·1-norm. *NaOH* zu 100 ccm Meerwasser die Sperma-

---

[1]) J. Loeb, Pflügers Arch. **73**, 422 (1898).

[2]) Herbst, Arch. f. Entwicklungsmechanik **17**, 416 (1904).

[3]) J. Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909; ferner Pflügers Arch. **118**, 181 (1907).

[4]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305 (1910), auch ebenda **57**, 1 (1908) und **60**, 443 (1909).

[5]) Herbst, Arch. f. Entwicklungsmech. **17**, 416 (1904). Siehe auch J. Loeb, Science **40**, 316 (1914).

[6]) J. Loeb, Pflügers Arch. **104**, 325 (1904).

tozoen von Seesternen (Asterias, Asterina, Pyknopodia) zur hybriden Befruchtung von Eiern von Seeigeln (Strongylocentrotus purpuratus) gebracht werden können. Eine andere hierher gehörige Gruppe von Beobachtungen bezieht sich auf den Einfluß von OH' auf die rhythmischen Bewegungen. So ist es schon lange bekannt, daß der Herzrhythmus durch geringfügige Alkaleszenzsteigerung beschleunigt werden kann[1]. Aber auch das Gegenteil ist beobachtet worden; so fand Bethe[2], daß die rhythmischen Bewegungen bei den Medusen durch Steigerung der $H^{\cdot}$-Konzentration (von 10^{-8} auf 10^{-7} bis 10^{-6}) beschleunigt und durch Erniedrigung (auf 10^{-9}) verlangsamt werden. Ferner zeigte Mines[3], daß das Herz von Pekten in Seewasser schlägt, wenn $[H^{\cdot}]$ ungefähr gleich 10^{-7}, daß es dagegen bei 10^{-8} in Systole, bei 10^{-6} in Diastole stillsteht. Mit diesen Angaben gewinnen wir wieder Anschluß an die vorher (S. 148) gemachten Mitteilungen über die Bedeutung der Wasserstoffzahl für die einzelnen Organe der höheren Tiere.

Schließlich soll noch darauf aufmerksam gemacht werden, daß, was für die Tiere des Meerwassers gilt, in gleicher Weise auch für die des Süßwassers zutreffen wird. Angaben darüber fehlen noch. Die Reaktion des Leitungswassers wird von Michaelis[4] zu 7·5 — 7·7 p_h angegeben; abgestandenes Leitungswasser, aus dem ein Teil des CO_2 entwichen ist, hat etwa $p_h = 8$. Auch die Reaktion der künstlichen Durchspülungsflüssigkeiten wird noch genauer zu beachten sein. Ringerlösung hat nach Michaelis (l. c.) im allgemeinen $p_h = 6{\cdot}7$, es ist also für die Organe der höheren Tiere ein zu saures Medium; Tyrodelösung (s. Kap. 9) hat $p_h = 7{\cdot}7$.

Viertes Kapitel.

Die Grenzflächenerscheinungen.

Die Kapitel 1—6 dieses Buches sind zusammengefaßt unter dem Titel: „Physikalische Chemie der homogenen und heterogenen Systeme mit Anwendungen auf die Physiologie". Wir haben bisher von dieser Zusammenfassung noch keinerlei Notiz genommen; das Versäumte soll nunmehr nachgeholt werden.

---

[1] Siehe z. B. Gaule, Arch. f. Physiol. 1878, 291.

[2] Bethe, Pflügers Arch. **127**, 219 (1909).

[3] Mines, Journ. of physiol. **43**, 467 (1912).

[4] Michaelis, Wasserstoffionenkonzentration S. 113.

Unter einem System versteht man in der physikalischen Chemie im allgemeinen ein Gebilde, welches sich aus mehreren Bestandteilen zusammensetzt, die durch Trennungsflächen gegen einander abgegrenzt sind. Die einzelnen Bestandteile können in ihrer Menge beliebig variieren, aber sie sind in sich homogen, d. h. von durchaus gleichartiger Beschaffenheit, jeder ihrer Teile ist dem andern gleich; erst an der Trennungsfläche ändern sich die Eigenschaften sprunghaft. Solche Bestandteile eines Systems nennt man seine Phasen. Ein System, das sich aus mehreren Phasen zusammensetzt, heißt speziell auch ein heterogenes System, und man spricht im Gegensatz dazu wohl auch von einem homogenen System, das von einer einzigen Phase gebildet wird.

Bisher haben wir es nun so gut wie ausschließlich mit homogenen Systemen zu tun gehabt, mit den Lösungen. Wir betrachteten ihren osmotischen Druck und den Einfluß, den die verschiedenen gelösten Stoffe und ihre Mengen darauf ausüben, wir untersuchten in Kürze das chemische Gleichgewicht zwischen den einzelnen Stoffen und beschäftigten uns spezieller mit den Ionen als Lösungskomponenten und mit ihrer quantitativen Bestimmung. Wir wenden uns nunmehr zu den heterogenen Systemen, um damit die physikalisch-chemische Grundlage für das Verständnis besonders wichtiger Vorgänge zu gewinnen, die die Physiologie der Zelle betreffen. Nämlich einerseits nähern wir uns auf diese Weise den zahlreichen interessanten Problemen, die bei der Untersuchung der Eigenschaften der Zellmembranen als Grenzfläche zwischen dem Zellinhalt und dem Zellmedium sich vor uns erheben; andererseits werden wir zur Betrachtung des Kolloidzustandes und der Bedingungen seiner Änderungen geführt und damit zu Erscheinungen, deren Wertung für die Physiologie noch in stetigem Wachstum begriffen ist[1].

Die Oberflächenspannung und ihre Messung. Jede Grenzfläche ist der Sitz einer Kraft, der Grenzflächenspannung oder Oberflächenspannung. Ist z. B. eine Flüssigkeit gegeben, welche gegen Luft angrenzt, so werden auf die im Innern der Flüssigkeit befindlichen

[1] Für ein genaueres Studium der in den beiden folgenden Kapiteln erörterten Erscheinungen verweise ich auf die Werke von Freundlich, Kapillarchemie, 2. Aufl., Leipzig 1922; Wolfgang Ostwald, Grundriß der Kolloidchemie, Dresden 1911; Zsigmondy, Kolloidchemie, 3. Aufl., Leipzig 1920; W. Pauli, Kolloidchemie der Eiweißkörper, Dresden 1920, sowie L. Michaelis, Dynamik der Oberflächen, Dresden 1909. Die besondere Bedeutung dieser Erscheinungen für die Biologie ist dargestellt in dem Werk von H. Bechhold, Die Kolloide in Biologie und Medizin, 2. Aufl., Dresden 1919.

Teilchen von allen umliegenden Teilchen starke Anziehungskräfte ausgeübt, auf die in der Oberfläche gelegenen Teilchen wirken aber nur die benachbarten Teilchen der Oberfläche, sowie die einwärts in der Flüssigkeit gelagerten Teilchen; so resultiert eine Spannung der Oberfläche, etwa vergleichbar der Spannung in einem aufgeblasenen Gummibeutel. Streng genommen sind auch noch diejenigen Anziehungskräfte in Betracht zu ziehen, welche von den an der Oberfläche gelegenen Luftteilchen ausgeübt werden, jedoch können diese bei der Betrachtung der Oberflächenspannung von Flüssigkeiten für gewöhnlich vernachlässigt werden. Ganz allgemein gesagt, ist aber die Oberflächenspannung das Resultat der Anziehungskräfte, welche von den Teilchen beider einander berührenden Phasen ausgeübt werden; dies ist z. B. dann sehr zu berücksichtigen, wenn es sich nicht mehr bloß um die Oberflächenspannung zwischen Flüssigkeit und Gas, sondern etwa um die Spannung zwischen zwei Flüssigkeiten oder zwischen festem Körper und Flüssigkeit handelt.

Da in den Oberflächen Spannungen herrschen, so bedarf es eines Arbeitsaufwandes, um eine Oberfläche zu vergrößern. Die geleistete Arbeit, die „Oberflächenenergie“, ist $A = \gamma O$, wenn γ die Oberflächenspannung, O die Oberfläche bedeutet. Demgemäß ist die Oberflächenspannung als die Arbeit zu definieren, welche zur Erzeugung der Flächeneinheit erforderlich ist. Gebräuchlicher ist eine andere Definition, welche aus den Beobachtungen über den verschieden hohen Anstieg benetzender Flüssigkeiten in Kapillaren von verschiedenem Kaliber hergeleitet ist; danach ist die Oberflächenspannung gleich dem Gewicht der gehobenen Flüssigkeitssäule, dividiert durch den Umfang der Kapillarwand, an welchem die Flüssigkeit hängt, also:

$$\gamma = \frac{\pi r^2 hs}{2\pi r} = \frac{rhs}{2},$$

wenn r der Radius der Kapillare, h die Steighöhe und s das spezifische Gewicht der Flüssigkeit ist.

Diese beiden Definitionen führen zu verschiedenen Prinzipien für die Messung der Oberflächenspannungen von Flüssigkeiten.

Die bekannteste Methode ist die Methode der Steighöhenmessung. Da es bei physiologischen Untersuchungen meistens genügt, die Oberflächenspannung einer wässerigen Lösung gegen Luft im Verhältnis zu derjenigen von reinem Wasser gegen Luft zu kennen, so verfährt man zweckmäßig so, daß man an derselben Kapillare die Steighöhe der Lösung, h_1, und die des Wassers, h, mißt. Es ist dann die Oberflächenspannung der Lösung:

$$\gamma_1 = \frac{h_1 s_1}{h}$$

Eine Modifikation dieser Methode von Fano und M. Mayer[1]) besteht darin, daß nicht die Steighöhen selbst bestimmt werden, sondern die manometrisch gemessenen Drucke, welche genügen, um den kapillaren Anstieg zu verhindern, d. h. Niveaugleichheit außerhalb und innerhalb der Kapillare bewirken. Diese Modifikation ist besonders für die Untersuchung relativ visköser Flüssigkeiten, wie z. B. des Blutserums, geeignet, weil diese in Kapillaren nur langsam und eventuell unregelmäßig ansteigen.

Sehr gebräuchlich zur Bestimmung von Oberflächenspannungen ist die Methode der Tropfenzählung, besonders in der ihr von J. Traube[2]) gegebenen einfachen Form der Messung mit dem Stalagmometer und dem Viskostagonometer. Das Volumen eines bei langsamem Ausfließen aus einem engen Rohr abfallenden Tropfens ist nämlich nach Tate proportional der Größe der Oberflächenspannung und dem Durchmesser der Kapillare. Bleibt letzterer konstant, d. h. benutzt man zu vergleichenden Messungen ein und dasselbe Rohr, so steht demnach die Zahl der Tropfen, die beim Ablaufen eines bestimmten Flüssigkeitsvolumens sich bildet, im umgekehrten Verhältnis zur Oberflächenspannung.

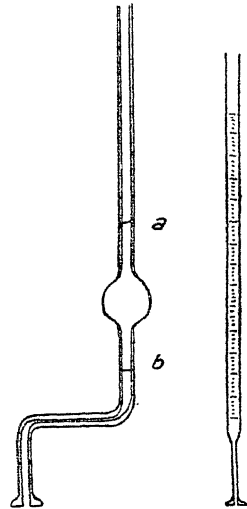
Abb. 24. Abb. 25.

Das Stalagmometer ist nun nichts weiter als eine kalibrierte Kapillare mit kugelförmiger Erweiterung und glatt abgeschliffener Abtropffläche von der in Abb. 24 wiedergegebenen Form; *a* und *b* sind Marken, welche das jedesmal austropfende Flüssigkeitsvolumen abgrenzen. Bezieht man wieder auf die Oberflächenspannung des Wassers als Einheit, so ist:

$$\gamma_1 = \frac{z s_1}{z_1}$$

wenn z und z_1 die Tropfenzahlen gleicher Volumina von Wasser und Lösung bedeuten.

Das Viskostagonometer, das besonders für ganz kleine Flüssigkeitsmengen dient, ist ein gestrecktes kalibriertes enges Rohr mit unten angesetzter Kapillare und Abtropffläche (s. Abb. 25). Man benutzt es

---

[1]) Fano u. M. Mayer, Arch. di Fisiol. **4**, 167 (1907).

[2]) J. Traube, Pflügers Arch. **105**, 541 (1904); **123**, 419 (1908); Biochem. Zeitschr. **24**, 341 (1910) und **42**, 500 (1912).

so, daß man nach Füllung den Skalenstrich abliest, bei dem der erste Tropfen abfällt, und danach den Skalenstrich, bei dem der dritte oder vierte Tropfen abfällt. Die Strecken sind dann proportional den Oberflächenspannungen. Man kann das Instrument auch als Viskosimeter benutzen, wenn man die Zeiten für den Durchfluß von Wasser und der zu untersuchenden Flüssigkeit vergleicht; daher der Name.

Hat man die Grenzflächenspannung zwischen zwei verschiedenen, nicht miteinander mischbaren Lösungsmitteln zu messen, so kann man die Tropfmethode auch so verwenden, daß man die eine Flüssigkeit, statt in Luft, in die andere Flüssigkeit eintropfen läßt. So bestimmte beispielsweise Lewis[1]), wie sich die Oberflächenspannung eines Kohlenwasserstofföls gegen Wasser ändert, wenn in diesem verschiedene Stoffe aufgelöst werden (siehe S. 160)[2]).

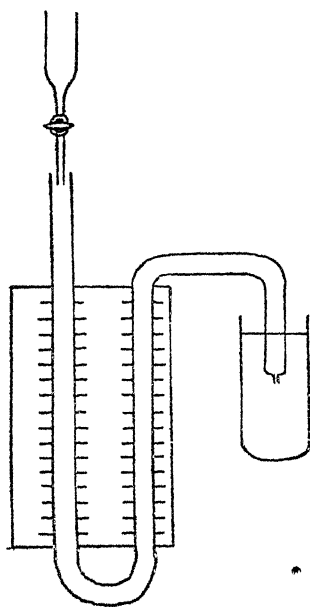



Abb. 26.

Nahe verwandt mit der stalagmometrischen Methode ist die Methode des maximalen Blasendrucks. Hierbei wird beobachtet, bei welchem Druck gerade noch Tropfen von Luft, d. h. Luftblasen, aus einer in eine Flüssigkeit eingetauchten Kapillare auftreten. Bei verschiedenen Flüssigkeiten und gleicher Eintauchtiefe verhalten sich dann die Oberflächenspannungen wie die Drucke, natürlich vorausgesetzt, daß die Flüssigkeiten das gleiche spezifische Gewicht haben. Ein komplizierter exakt arbeitender Apparat nach diesem Prinzip ist von Whatmough[3]) angegeben worden, eine Vereinfachung ist das „Kapillarmanometer" von Czapek[4]). Es besteht (Abb. 26) aus einem doppelt U-förmig gebogenen Rohr, über dem auf der einen Seite ein Tropftrichter angebracht ist, von dem aus man langsam Wasser an der Rohrwandung entlang einfließen lassen kann; das andere abwärts gebogene Rohrstück endet in eine 2 mm lange enge Kapillare, welche in die zu untersuchende Flüssigkeit taucht. Man bestimmt die Differenz der Wasserniveaus in den beiden linken Schenkeln des Rohrs im Moment des Abreißens einer Luftblase rechts.

---

1) W. C. M. Lewis, Philos. Magaz. (6) **15**, 499 (1908); **17**, 466 (1909).

2) Zur Technik der Bestimmungen siehe J. Traube in Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden **5**, 1357 (1912) und Rona, ebenda **8**, 301 (1915). Siehe auch S. 161.

3) Whatmough, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 129 (1902).

4) Czapek, Über eine Methode zur direkten Bestimmung der Oberflächenspannung der Plasmahaut. Jena, 1911. Siehe auch Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden VI, 83 (1912).

Von den mit diesen Methoden gewonnenen Ergebnissen interessieren uns hier wesentlich die Einflüsse von Seiten gelöster Stoffe bei größerer Verdünnung auf die Oberflächenspannung des Wassers. Vorwiegend ist bisher diese Spannnng für die Grenzfläche Lösung—Luft gemessen. Man findet, daß es Stoffe gibt, welche die Grenzflächenspannung des Wassers erniedrigen, andere, welche sie unbeeinflußt lassen, und endlich solche, welche sie erhöhen. Aber während erhebliche Erniedrigungen vorkommen, erreichen die Erhöhungen niemals einen größeren Betrag. Dies hat seinen inneren Grund in den Adsorptionsvorgängen, welche bei allem mitspielen.

Oberflächenspannung und Adsorption; Gibbs-Thomsonsches Theorem. Von J. W. Gibbs[1]) und J. J. Thomson[2]) ist nämlich auf thermodynamischem Wege abgeleitet worden, daß diejenigen Stoffe, welche eine vorhandene Oberflächenspannung erniedrigen, in die Oberfläche hineingehen müssen, so daß die Konzentration in der Oberfläche über die im Inneren der Lösung überwiegt, während umgekehrt diejenigen Stoffe, welche die Oberflächenspannung erhöhen, an Konzentration in der Oberfläche verlieren müssen. Bezeichnet man mit positiver Adsorption die Konzentrationszunahme an der Oberfläche, so kann man das Gibbs-Thomsonsche Theorem auch so ausdrücken: Stoffe, welche die Oberflächenspannung erniedrigen, werden positiv adsorbiert, solche, welche sie erhöhen, werden negativ adsorbiert.

Natürlich wird ein positiv adsorbierbarer Stoff nicht bis zu beliebigen Konzentrationen in die Oberfläche gehen, sondern da der Stoff, welcher in der Oberfläche in größerer Konzentration vorhanden ist, als im Inneren der Lösung, ein Diffusionsbestreben nach innen haben muß, so wird sich ein Gleichgewicht zwischen der Adsorptionskraft und der osmotischen Kraft herstellen, welches die faktische Oberflächenkonzentration normiert.

Danach können wir uns ungefähr klar machen, was vorher gesagt wurde, nämlich daß bei verdünnten Lösungen zwar oft starke Erniedrigungen der Oberflächenspannung des reinen Lösungsmittels vorkommen, aber nicht starke Erhöhungen. Denn wenn anfangs die Konzentration in der Oberfläche, gerade so wie die im Inneren, gering ist, so kann die Oberfläche zwar einen sehr großen absoluten Konzentrationszuwachs erleben, mit entsprechend großer Abnahme ihrer Spannung, aber umgekehrt keinen großen Konzentrationsverlust mit großer

---

[1]) J. W. Gibbs, Thermodynam. Studien. Leipzig 1892, 258.

[2]) J. J. Thomson, Applications of dynamics to physics and chemistry 191, 251. Ferner: Emslander u. Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 317 (1904).

Spannungszunahme, da ja von vorn herein schon die Konzentration nur klein ist.

Daß sich das Gibbs-Thomsonsche Theorem auch experimentell begründen läßt, ist auf folgenden Wegen gezeigt worden: Amylalkohol erniedrigt die Oberflächenspannung des Wassers, muß sich also in der Oberfläche konzentrieren. Der analytische Nachweis dieser Konzentrationsänderung läßt sich hier dadurch relativ leicht führen, daß die wässerigen Lösungen des Amylalkohols beim Schütteln schäumen, also ihre Oberfläche außerordentlich vergrößern. Analysiert man nun den Schaum, so findet man, daß die Lösung, die ihn bildet, mehr Amylalkohol enthält, als die ursprüngliche, nicht geschüttelte Lösung (Benson[1]). Das Gleiche kann man für Äthylalkohol, Isobuttersäure, Salzsäure, Essigsäure zeigen, wenn man deren Lösungen, die an und für sich nicht schäumen, durch Saponinzusatz schäumen macht [Zawidzki[2]]; dieser Nachweis ist aber aus später ersichtlichen Gründen (siehe S. 171 und Kap. 8) nicht exakt.

Was hier hauptsächlich für die Grenzflächen zwischen Flüssigkeit und Luft gesagt wurde, muß nun gerade so für die Grenze zwischen zwei Flüssigkeiten, zwischen festem Stoff und Gas und zwischen festem Stoff und Flüssigkeit gelten. Für den ersten, für uns wichtigsten Fall ist es auch qualitativ bewiesen. W. C. M. Lewis[3]) hat gezeigt, daß Natriumoleat, Natriumglykocholat, Coffein, Methylorange, Kongorot u. a. die Oberflächenspannung zwischen Wasser einerseits, einem Kohlenwasserstofföl oder Quecksilber andererseits erniedrigen, und daß sich in der Tat dementsprechend beim Schütteln der Flüssigkeiten miteinander die im Wasser gelösten Stoffe an der Oberfläche der Tröpfchen konzentrieren.

Aus der Zahl und Größe der Tröpfchen und aus der Konzentrationsabnahme in der wässerigen Lösung ließ sich auch die Größe der Oberflächenanreicherung berechnen. Wenn man dann die Dicke der Oberflächenschicht aus der Größe der molekularen Wirkungssphäre abschätzt, so kommt man z. B. für Natriumglykocholat zu dem rechnerischen Ergebnis, daß sich die Konzentration einer 0·25prozentigen Lösung in der Oberfläche bis zu nicht weniger als 40·3% steigert. Diese Berechnung hat allerdings insofern eine sehr unsichere Grundlage, als das Natriumgly-

---

[1]) Benson, Americ. Journ. of physic. chem. **7**, 532 (1903); Donnan u. Barker, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **85**, 557 (1911). Über Berechnungen der Konzentrationsänderung an der Oberfläche aus der Änderung der Spannung siehe Forch, Ann. d. Physik (IV) **17**, 744 (1905); Whatmough, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 166 (1902); Milner, Philos. Mag. (6) **13**, 96 (1907).

[2]) Zawidzki, Zeitschr. f. physik. Chem. **35**, 77 (1900) u. **42**, 612 (1903).

[3]) W. C. M. Lewis, Philos. Mag. (6) **15**, 499 (1908); **17**, 466 (1909); Zeitschr. f. physik. Chem. **73**, 129 (1910); Patrick, Zeitschr. f. physik. Chemie **86**, 545 (1914).

kocholat sich wahrscheinlich in der Oberfläche als ein Kolloidniederschlag aus der Lösung abscheidet (siehe S. 178). Die tatsächliche Oberflächenkonzentrierung in der Lösung ist also wahrscheinlich erheblich geringer.

Bei festen Stoffen ist die Richtigkeit des Gibbs-Thomsonschen Satzes bisher nicht zu erweisen, weil ihre Oberflächenspannung noch nicht gemessen werden kann. Daß aber eine solche existiert, folgt u. a. aus der Tatsache, daß kleinere Kristalle eine größere Löslichkeit und einen größeren Dampfdruck haben, als größere[1]), ebenso wie der Dampfdruck einer Flüssigkeit umso größer ist, je gekrümmter ihre Oberfläche (s. Kap. 7). Man kann bei festen Körpern nur konstatieren, daß auch sie sehr viele Stoffe adsorbieren; dies wird besonders deutlich, wenn man durch Pulverisieren für möglichste Oberflächenentfaltung sorgt.

Adsorptionsgeschwindigkeit. Die Adsorption ist ein Vorgang, welcher im allgemeinen mit großer Geschwindigkeit verläuft. Immerhin läßt sich öfter zeigen, daß eine ganz frische, eben entstandene Oberfläche in der Lösung einer die Oberfläche entspannenden Substanz eine höhere Spannung hat, als eine ältere Oberfläche, weil die Stoffwanderung in die Oberfläche hinein noch nicht ganz vollzogen ist. Man unterscheidet daher zwei Konstanten der Oberflächenspannung bei einer und derselben Lösung, die statische und die dynamische Oberflächenspannung. Bei der Methode der Steighöhenmessung und ihrer Modifikation von Fano und M. Mayer mißt man die Spannung relativ alter Oberflächen, also die statische Oberflächenspannung. Bei anderen bisher nicht erwähnten Methoden bestimmt man dagegen die Spannung der eben frisch entstandenen Flächen, so z. B. bei der Methode der schwingenden Strahlen von Rayleigh[2]), bei der die Flüssigkeit aus einer elliptischen Öffnung ausfließt und einen Strahl bildet, in welchem Schwingungsknoten und -bäuche bestimmter Form einander abwechseln; die Form ist dabei unter anderem eine Funktion der Grenzflächenspannung, die sich nach Rayleigh berechnen läßt. Die Methoden der Tropfenzählung und des maximalen Blasendruckes ergeben eventuell Mittelwerte zwischen statischer und dynamischer Grenzflächenspannung. Berczeller[3]) hat z. B. festgestellt,

---

[1]) W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chem. **34**, 495 (1900); Hulett, ebenda **37**, 385 (1901).

[2]) Rayleigh, Proceed. Roy. Soc. of London **29**, 71 (1879).

[3]) Berczeller, Internat. Z. f. phys. chem. Biol. **1**, 124 (1914). Siehe besonders auch Freundlich, Kapillarchemie 1909 S. 56. Ferner I. Traube und Somogyi, Internat. Z. f. phys. chem. Biol. **1**, 485 (1914).

daß die Zahl der Tropfen bei der stalagmometrischen Untersuchung einer kolloiden Lösung (von Albumin, Gelatine, Saponin u. a.) umso größer ist, je mehr die Abtropfgeschwindigkeit (durch Einschaltung von kapillarem Widerstand) verlangsamt ist. Dies hat seinen Grund darin, daß die Kolloide, welche in der Grenzfläche Wasser-Luft positiv adsorbiert werden, sich wegen ihrer sehr geringen Diffusionsgeschwindigkeit (s. Kap. 5) nur langsam in der Oberfläche bis zum Gleichgewicht anreichern können[1]). Auch bei der Adsorption gelöster, namentlich kolloidaler Stoffe an feste Adsorbentien läßt sich zeigen, daß das Adsorptionsgleichgewicht nicht momentan erreicht wird[2]).

Die Adsorptionsisotherme. Die Existenz der statischen Grenzflächenspannung, sowie deren zeitliche Entwicklung aus einer veränderlichen dynamischen Grenzflächenspannung ist ein Anzeichen dafür, daß ein Adsorptionsgleichgewicht besteht. Dieses wäre in ähnlicher Weise zu definieren, wie das chemische Gleichgewicht bei einer reversiblen Reaktion (S. 68), nämlich als davon herrührend, daß in jedem Augenblick die Geschwindigkeit der Adsorption, der Einwanderung in die Oberfläche, gleich ist der Geschwindigkeit der Diffusion aus der Oberfläche in die Lösung zurück. Und in ähnlicher Weise, wie das chemische Gleichgewicht bei bestimmter Temperatur durch die Gleichung der Reaktionsisotherme definiert ist (S. 69), so wäre auch eine Adsorptionsisotherme aufzustellen, welche einen Ausdruck für die Abhängigkeit der Adsorption von der Konzentration der adsorbierbaren Substanz bei einer bestimmten Temperatur (s. S. 165) darstellt. Eine für viele Fälle hinlängliche empirische Gleichung hat folgende Form[3]):

$$\frac{x}{m} = \alpha c^{\frac{1}{n}}.$$

Darin bedeutet x die Menge des adsorbierten, m die Menge des adsorbierenden Stoffes, c die Konzentration des nicht adsorbierten Stoffes im Gleichgewicht, α und n sind empirische Konstanten. $\frac{x}{m}$ kann als ein Ausdruck der Konzentration des adsorbierten Stoffes in der Oberfläche gelten, da die Menge des Adsorbens m seiner Oberfläche proportional

[1]) Siehe hierzu auch Marc, Z. f. Elektrochem. **20**, 515 (1914).

[2]) Siehe Freundlich, Kapillarchemie 1. Aufl. S. 172; Lagergren, Bihg. z. K. Svenska Ak. Hand. **24**, 2 Nr. 4 u. 5 (1899); Arendt, Kolloidchem. Beihefte **7**, 212 (1915).

[3]) Siehe dazu: F. W. Küster, Zeitschr. f. physik. Chemie **13**, 445 (1894); G. C. Schmidt, ebenda **15**, 56 (1894). Ferner: Freundlich, ebenda **57**, 385 (1907).

ist. n ist meist größer als 1, $\frac{1}{n}$ also meist ein echter Bruch. Ein Beispiel einer Adsorption an die Oberfläche eines festen Stoffes[1] — der am häufigsten studierte und auch für den Physiologen sehr wichtige Fall — soll zunächst die Brauchbarkeit der Gleichung illustrieren:

$t = 25°$. Essigsäure in Wasser, mit Kohle geschüttelt.

$$\alpha = 2{\cdot}606. \quad \frac{1}{n} = 0{\cdot}425.$$

c (= Millimole im ccm)	$\frac{x}{m}$ (= Millimole pro g Kohle)	$\frac{x}{m}$ berechn.
0·0181	0·467	0·474
0·0309	0·624	0·596
0·0606	0·801	0·798
0·1259	1·11	1·08
0·2677	1·55	1·49
0·4711	2·04	1·89
0·8817	2·48	2·47
2·785	3·76	4·01

Es ist ersichtlich, daß, wenn man das Ergebnis graphisch darstellt, indem man etwa auf der Abszisse die c-Werte, auf der Ordinate die $\frac{x}{m}$-Werte abträgt, man eine gegen die Abszisse konkave Parabel erhält (Abb. 27).

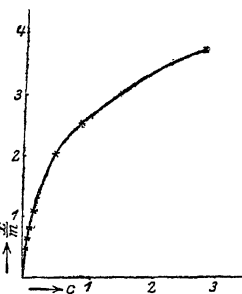
Abb. 27.

Bei kleinen Konzentrationen ist also die Adsorption relativ viel stärker als bei großen Konzentrationen. Das steht damit im Zusammenhang, daß kleine Konzentrationen auch die Oberflächenspannung relativ viel stärker beeinflussen, als große (siehe Abb. 30, S. 169).

Logarithmiert man die Adsorptionsisotherme, so daß

$$\log \frac{x}{m} = \frac{1}{n} \log c + \log \alpha$$

wird, so ist die erhaltene Gleichung die Gleichung einer Geraden. Trägt man daher auf der Abszisse die Logarithmen der Variablen c, auf der Ordinate die entsprechenden Logarithmen der Variablen $\frac{x}{m}$ ab, so muß sich eine gerade Linie ergeben, falls der untersuchte Vorgang der genannten Adsorptionsisothermen folgt[2].

---

[1]) Nach Freundlich loc. cit.

[2]) W. Ostwald, Lehrbuch d. allg. Chemie 2. Aufl. II (3) 232 ff. 1906. Am einfachsten ist es, die experimentellen Daten auf Logarithmenpapier einzutragen. Die

Abb. 28 ist die graphische Darstellung des angeführten Beispiels nach diesem Verfahren.

Gerade der angeführte Versuch, die Adsorption von Essigsäure aus wässeriger Lösung an Kohle, kann aber auch als Beispiel dafür gelten, daß der genannten Adsorptionsisotherme keine allgemeine Bedeutung zukommt. Diese besagt nämlich offenbar, daß mit steigender Konzentration der adsorbierbaren Substanz auch die Adsorption unbegrenzt weiter wächst. Dem widersprechen aber Versuche von G. C. Schmidt[1]) an dem gleichen System Essigsäure-Wasser-Kohle, denen zufolge es stets eine maximale Konzentration gibt, bis zu der die Adsorptionsisotherme

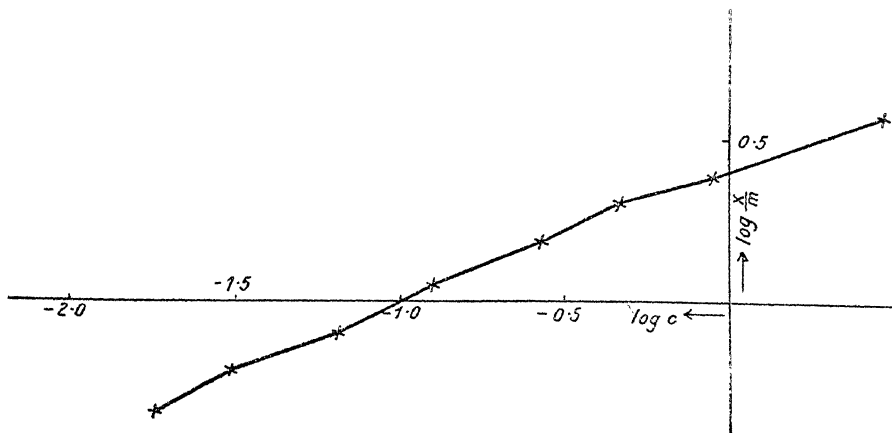



Abb. 28.

gelten kann[2]), oberhalb deren aber vom Adsorbens nichts mehr aufgenommen wird, weil nach dem Ausdruck von Marc[3]) die Oberfläche „gesättigt" ist, d. h. in der Bedeutung der Adsorptionsisotherme gesprochen: der Exponent $\frac{1}{n}$ wird, sobald die Oberfläche gesättigt ist, gleich Null. Es ist nun von Interesse, daß, soweit die Beobachtungen bisher reichen, die Existenz der „gesättigten Oberflächen" eine allgemeine Erscheinung ist, daß aber der Sättigungspunkt bei verschiedenen Systemen verschieden rasch erreicht wird. So führt Marc[4]) Fälle von Adsorption, namentlich bei Kolloiden, wie Albumin, Dextrin, Ponceaurot u. a., an, in denen der Sättigungswert schon nach der Aufnahme sehr kleiner Mengen der adsorbierbaren Substanz

---

graphische Darstellung der logarithmischen Gleichung führt auch zu einer bequemen Ermittlung von $\frac{1}{n}$; $\frac{1}{n}$ ist nämlich der Tangens des Neigungswinkels der Geraden gegen die Abszisse. Ferner ist log α der Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinatenachse.

[1]) G. C. Schmidt, Zeitschr. f. physik. Chem. **74**, 689 (1910); **78**, 667 (1912); **83**, 674 (1913).

[2]) Marc, ebenda **76**, 58 (1911).

[3]) Marc, ebenda **73**, 685 (1910); **75**, 710 (1911).

[4]) Marc, ebenda **81**, 641 (1913); siehe ferner Freundlich u. Poser Kolloidchem. Beihefte **6**, 297 (1914).

erreicht ist. Die Kurve Abb. 29 reproduziert z. B. die Adsorption von Ponceau an Bariumkarbonat. Die Kurve sollte nach der genannten Adsorptionsisotherme den Verlauf *OCA* nehmen, tatsächlich nimmt sie als Sättigungskurve den Verlauf *OCD*. Derartige Vorgänge sind nicht ohne biologische Bedeutung. Marc hat gefunden, daß sich die Abscheidung von Kristallen aus einer übersättigten Lösung völlig sistieren läßt, wenn man eine an der Kristalloberfläche adsorbierbare Substanz, z. B. einen Farbstoff, bis zu einer bestimmten Konzentration zusetzt, nämlich eben bis zu der Konzentration, welche die Oberfläche „sättigt". Ähnliches dürfte für die Abscheidung kristallinischer Niederschläge aus dem Blut und anderen Säften gelten, wobei die Anwesenheit gut adsorbierbarer Kolloide zur zeitweisen Bremsung des Vorganges führen kann (siehe dazu S. 88).

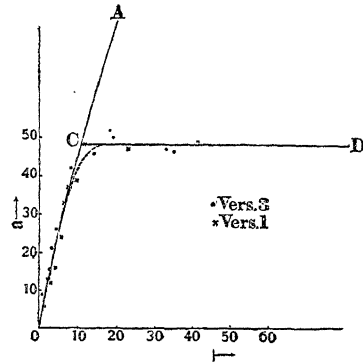



Abb. 29.

Auf andere Anomalien oder richtiger Variationen des Adsorptionsverlaufs außer den hier genannten werden wir später zu sprechen kommen.

Adsorption und Temperatur. Der Ausdruck Adsorptionsisotherme besagt schon, daß die Temperatur, bei der die Adsorption erfolgt, einen Einfluß ausübt. Gesetzmäßigkeiten in diesem Einfluß lassen sich aber bis jetzt noch nicht erkennen. Einige Beispiele sollen dies illustrieren: Die Adsorption von Gasen an Kohle in einer Gasphase nimmt mit steigender Temperatur ab; daher ist es z. B. ein in der Physik gebräuchliches Verfahren, Spuren von Gasen aus einem Raum mit Hilfe von Kohle bei der Temperatur der flüssigen Luft zu entfernen. Zu den Stoffen, welche die Oberflächenspannung des Wassers stark erniedrigen, gehören, wie wir sehen werden, die meisten Narkotika. Es hat sich nun bei stalagmometrischen Messungen ergeben [v. Knaffl-Lenz[1]), Unger[2])], daß die Oberflächenspannung von Narkotikumlösungen gegen Luft, bezogen auf Wasser, teils von der Temperatur nicht deutlich beeinflußt wird, und teils (z. B. bei Benzamid und Chloreton) sinkt, was eine Zunahme der Adsorption mit der Temperatur bedeuten würde; untersucht man die Oberflächenspannung derselben Lösungen gegen Paraffinöl, so zeigt sich dagegen, daß sie mit der Temperatur relativ ansteigt, daß die Adsorption also mit der Temperatur sinkt, und untersucht man hinwiederum den Einfluß auf die Grenzflächenspannung gegen Speiseöl, so ergibt sich

---

[1]) v. Knaffl-Lenz, Arch. f. exper. Pathol. **84**, 66 (1918).

[2]) Unger, Biochem. Zeitschr. **89**, 238 (1918).

eine nur geringe Abhängigkeit von der Temperatur bald in der einen, bald in der anderen Richtung. Auch die Adsorption von organischen Säuren und von Narkotika aus wässeriger Lösung an Tierkohle wird von der Temperatur nur sehr wenig beeinflußt (Freundlich[1]), Bierich[2])).

Reversibilität der Adsorption. Das Adsorptionsgleichgewicht wurde vorher (S. 162) in ähnlicher Weise dynamisch aufgefaßt wie das Gleichgewicht einer reversiblen chemischen Reaktion (S. 68). Man kann diese Reversibilität etwa so zeigen[3]), daß man zu einem bestimmten Quantum Adsorbens einmal ein bestimmtes Quantum Lösung gibt und das Gleichgewicht untersucht, ein zweites Mal das halbe Quantum der doppelt so konzentrierten Lösung hinzugibt und nun mit dem halben Quantum des reinen Lösungsmittels verdünnt; das Gleichgewicht, das sich jetzt einstellt, muß mit dem ersten identisch sein und ist es auch wirklich. Ferner läßt sich, wenn nicht komplizierende Nebenumstände eingreifen (S. 181), die adsorbierende Substanz dem Adsorbens durch Auswaschen desselben mit dem reinen Lösungsmittel wieder entziehen. Dem scheinen freilich manche Tatsachen im ersten Augenblick zu widersprechen. Man kann z. B. manche Farbstofflösungen, etwa eine Lösung von Kristallviolett in Wasser, durch Adsorption an Tierkohle vollkommen entfärben; die Kohle gibt dann nachträglich beim Waschen mit reinem Wasser von ihrer offensichtlich stark beladenen Oberfläche keinen Farbstoff wieder her[4]). Dies steht aber keineswegs in Widerspruch mit der faktischen Reversibilität des Adsorptionsgleichgewichtes; denn wenn bei Berührung einer verdünnten Farbstofflösung mit dem Adsorbens durch kräftige Adsorption die Lösung praktisch völlig erschöpft wird, so ist mit dem farbbeladenen Adsorbens eben reines Wasser im Gleichgewicht oder richtiger so gut wie reines Wasser; d. h. nur durch unendlich langes Auswaschen mit wirklich reinem Wasser muß sich der Farbstoff wieder entfernen lassen[5]).

Die Oberflächenspannung wässeriger Lösungen gegen Luft. Wenn wir nun dazu übergehen, verschiedene in Wasser gelöste Stoffe nach ihrem Vermögen, die Grenzflächenspannung gegen Luft zu verändern,

[1]) Freundlich, Z. f. physikal. Chem. **57**, 386 (1907); Kapillarchemie 1. Aufl. 1909 S. 169.

[2]) Bierich (unter Höber), Pflügers Arch. **174**, 202 (1919).

[3]) Freundlich, Z. f. physik. Chem. **57**, 385 (1907); auch R. O. Herzog und Adler, Z. f. physik. Chem. **60**, 79 (1909).

[4]) Freundlich u. Losev, Zeitschr. f. physik. Chemie **59**, 284 (1907).

[5]) Freundlich u. Neumann, ebenda **67**, 538 (1909).

sowie nach ihrer Adsorbierbarkeit unter einander zu vergleichen, so ergibt sich alsbald eine außerordentliche Verschiedenheit bezüglich dieser Eigenschaften. Manche Stoffe sind sehr stark adsorbierbar, andere weniger oder gar nicht. Man kann die ersteren als *oberflächen- oder kapillaraktiv*, die letzteren als *oberflächen- oder kapillarinaktiv* bezeichnen. Natürlich gibt es zahlreiche Zwischenstufen. Wir wollen zunächst den Einfluß der gelösten Stoffe auf die Oberflächenspannung der wässerigen Lösungen gegen Luft betrachten. Die folgende Tabelle enthält eine Anzahl von Angaben über die *Oberflächenspannung äquimolarer Lösungen organischer Verbindungen*, die von J. *Traube*[1]) mit der Methode der Steighöhenmessung erhalten sind.

	Steighöhe 0·25-mol. Lösungen bei 15°	γ in mg/mm bei 15°	Molekulare Konzentration der isokapillaren Lösungen
Wasser	91·5	7·30	
Rohrzucker	—	7·35	
Traubenzucker	—	7·33	
Mannit	—	7·33	
Glykokoll	—	7·32	
Essigsaures Na	—	7·30	
Harnstoff	—	7·30	
Glyzerin	—	7·29	
Weinsäure	89·6	7·28	
Glykol	—	7·24	
Oxalsäure	90·0	7·24	
Buttersaures Na	—	7·24	
Acetamid	—	7·20	
Methylalkohol	88·6	7·05	
Essigsäure	88·0	6·81	14·0
Äthylalkohol	84·0	6·73	5·0
Aceton	80·85	6·48	5·2
Äthylurethan	79·3	—	ca. 4·0
Propionsäure	75·75	6·13	—
Methylazetat	75·0	6·12	—
Propylalkohol	74·0	5·89	1·6
Propionitril	77·1	—	1·57
Äthyläther	67·2	5·42	0·77
Paraldehyd	63·9	5·10	0·73
i-Valeriansaures Na	—	5·07	—
Buttersäure	61·3	4.89	—
i-Butylalkohol	56·5	4·49	0·46
Äthylazetat	62·8	4·23	—
Äthylpropionat	—	—	0·22
Propylazetat	—	—	0·21
i-Valeriansäure	—	3·56	—
i-Amylalkohol	37·4	3·05	0·14

[1]) J. *Traube*, Pflügers Arch. **105**, 541 u. 559 (1904); ebenda **123**, 419 (1908); ebenda **153**, 276 (1913); Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 86 (1909); Ion **1**, 312 (1909). Weitere Daten siehe: *Somogyi*, Internat. Z. f. physik. chem. Biol. **3**, 61 (1916), auch *Boresch*, Biochem. Zeitschr. **101**, 110 (1919).

Hieraus und aus anderen Daten kann abgeleitet werden, daß die sechswertigen Alkohole, Hexosen, Disaccharide, Aminosäuren oberflächeninaktiv sind, dreiwertige Alkohole und Amide schon aktiver, und daß die Oberflächenaktivität dann weiter zunimmt bei den einwertigen Alkoholen Ketonen, Aldehyden, Nitrilen und Estern der organischen Säure. Von den organischen Säuren sind die schwächeren mehr oder weniger oberflächenaktiv, die stärkeren oberflächeninaktiv; die Salze der Säuren sind weniger aktiv als diese selber. Entsprechend verhalten sich auch die organischen Basen und ihre Salze. Versetzt man also die Lösung eines Salzes einer schwachen organischen Säure mit etwas Mineralsäure oder die Lösung eines Salzes einer schwachen organischen Base mit etwas Lauge, so sinkt die Oberflächenspannung. Dies ist die Grundlage für die früher (s. S. 125) beschriebene stalagmometrische Titration[1]).

Das verschiedene Verhalten der organischen Säuren bzw. Basen und ihrer Salze hängt offenbar mit ihrem Dissoziationszustand zusammen; die Salze der schwach dissoziierten Säuren und Basen sind ja, wie wir (S. 72) sahen, stark dissoziiert. Die Säuren und Basen sind also, nur insoweit sie Nichtelektrolyte sind, oberflächenaktiv. Damit stimmt auch überein, daß die Lösungen der starken anorganischen Säuren und Basen[2]) fast oberflächeninaktiv sind, und die Alkalisalze der starken Säuren erhöhen sogar die Grenzflächenspannung des Wassers gegen Luft[3]). Der Einfluß der Elektrolyte setzt sich dabei additiv aus dem der Ionen und der undissoziierten Moleküle zusammen. Untersucht man also Salze mit gleichem Kation und wechselndem Anion, so ergibt sich, daß die Oberflächenaktivität stets in der gleichen Reihenfolge der Anionen: $SO_4 < Cl < Br$, $NO_3 < I$ ansteigt. Bei den Alkalikationen lautet die Reihenfolge $Na < K < Rb < Cs$, bei den Erdalkaliionen $Ca < Sr < Ba$.

Die Tabelle auf Seite 167 lehrt weiter, daß in homologen Reihen die Oberflächenaktivität mit der Länge der Kohlenstoffkette wächst, und zwar geschieht dies nach einer von Traube[4]) gefundenen Regel im allgemeinen bei gleicher molarer Konzentration im Verhältnis $1:3:3^2:3^3\ldots$ Das wird für die im Wasser gelösten Alkohole durch die dritte Zahlenreihe der angeführten Tabelle, für die Essigsäureester durch folgende Zusammenstellung illustriert:

---

[1]) Siehe J. Traube u. Onodera, Internat. Z. f. physik. chem. Biol. **1**, 35 1914), Traube u. Somogyi ebenda **1**, 479 (1914).

[2]) Einschließlich Ammoniak: siehe Boresch, Biochem. Z. **110**, 154 (1919).

[3]) Röntgen u. Schneider, Wiedemanns Annalen **29**, 165 (1886).

[4]) J. Traube, Liebigs Ann. **265**, 27 (1891). Zur Theorie siehe: Langmuir, Journ. Amer. Chem. Soc. **39**, 1883 (1917).

		Steighöhe bei 18°
Methylazetat	1-norm.	58·1 mm
Äthylazetat	1/3 „	58·0 „
Propylazetat	1/9 „	57·7 „
i-Butylazetat	1/27 „	58·8 „
i-Amylazetat	1/81 „	59·9 „

Untersucht man den Einfluß einer aktiven Verbindung auf die Oberflächenspannung nicht bei einer, sondern bei einer ganzen Reihe verschiedener Konzentrationen, so zeigt sich, daß die ersten kleinen Zusätze die Spannung am stärksten erniedrigen und die weiteren immer schwächer wirken. Dies wird durch Abb. 30 dargetan.

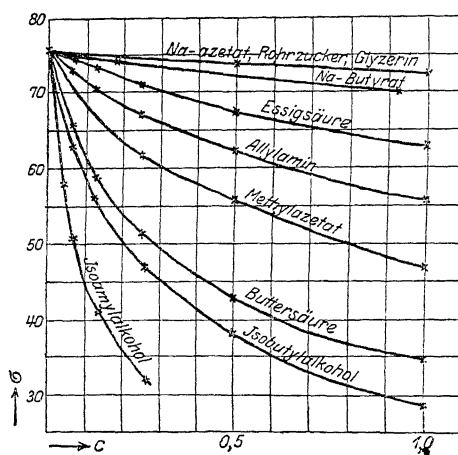



Abb. 30.

Die Adsorption von Nichtleitern aus wässeriger Lösung an eine flüssige oder feste Phase. Auch die Oberflächenaktivität gegenüber einer festen oder flüssigen Phase, also die Adsorbierbarkeit im engeren Sinn wechselt sehr stark von Substanz zu Substanz. Wie bereits (Seite 163) hervorgehoben wurde, besagt die Adsorptionsisotherme, daß die Stoffe auch hier aus kleiner Konzentration relativ viel stärker in die Oberfläche gehen als aus großer Konzentration.

Die Stärke der Adsorbierbarkeit erhält einen einfachen quantitativen Ausdruck in der Konstanten α der Isothermen; denn α bedeutet die von der Einheit des Adsorbens adsorbierte Menge, wenn die Konzentration $c = 1$ ist. Die Konstante $1/n$ ist dagegen ein Maß der Krümmung der Konzentrations-Adsorptionskurve. Die Beobachtungen haben nun gelehrt, daß α sehr weitgehend variiert, während

$1/n$ im allgemeinen[1]) nur innerhalb enger Grenzen, meist zwischen 0·1—0·7 schwankt. In der folgenden Tabelle sind zur Illustrierung einige α- und $1/n$-Werte für die Adsorption an Blutkohle zusammengestellt[2]):

	α	$1/n$
Ameisensäure	2·366	0·549
Propionsäure	3·784	0·606
Buttersäure	4·977	0·699
Dichloressigsäure	5·916	0·553
Benzoesäure	19·23	0·662
m-Nitrobenzoesäure	43·4	0·511

Dieselben Verbindungen, welche sich in wässeriger Lösung gegen Luft als oberflächenaktiv erweisen, sind es oft auch gegen feste und flüssige Adsorbentien und umgekehrt. In vielen Fällen wird dieser früher als Regel hingestellte Zusammenhang aber auch vermißt. Die gegen Luft oberflächenaktiven Nichtleiter werden z. B. gut auch von Kohle adsorbiert, ferner von Talk und Schwefel, wenn auch weit schlechter als von Kohle; dagegen selbst so stark oberflächenaktive Verbindungen, wie Heptyl- und Oktylalkohol, werden an Kaolin, Kieselguhr, Eisenoxyd, Bariumsulfat, Kalziumkarbonat u. a. nicht angereichert; auch bei feinster, kolloidaler Verteilung sind Eisenhydroxyd und Arsensulfid als Adsorbentien unwirksam; Zellulose adsorbiert nur Spuren (Michaelis u. Rona[3])). Andererseits gibt es auch Stoffe, die gegen Luft oberflächeninaktiv sind, dagegen von Kohle gut adsorbiert werden; das gilt z. B. für Traubenzucker, Rohrzucker, Aminosäuren, Urethane[4]). Will man diese Erscheinungen vom Standpunkt des Gibbs-Thomsonschen Theorems betrachten, so wird man annehmen müssen, daß der Einfluß der gelösten Stoffe auf die Spannung an verschiedenen Grenzflächen sehr verschieden ist. Beweisen läßt sich diese Annahme aber nicht, da sich die entsprechenden Spannungsmessungen nicht ausführen lassen. Jedenfalls spielt also das Adsorbens nicht bloß die rein physikalische Rolle der Oberflächenentwicklung.

Für die Adsorption von in Wasser gelösten Nichtleitern an Flüssigkeiten, die mit Wasser nicht mischbar sind, liegen bisher leider nur

---

[1]) Freundlich u. Losev, Z. f. physik. Chem. **59**, 284 (1907).

[2]) Freundlich, ebenda **57**, 385 (1907).

[3]) Michaelis u. Rona, Biochem. Z. **102**, 268 (1920) u. **103**, 19 (1920).

[4]) Rona u. Michaelis, ebenda **16**, 489 (1909); R. O. Herzog u. Adler, Z. f. physiolog. Chem. **60**, 79 (1909); Abderhalden u. Fodor, Fermentforschung **2**, 74 (1917); O. Warburg, Ergebnisse der Physiologie 14 (1914).

sehr wenige Angaben vor, obwohl sie für die Physiologie von besonderem Interesse wären; denn das Protoplasma kann in gewisser Hinsicht als eine flüssige Phase angesehen werden, die gegen ihr Milieu durch eine scharfe Grenze abgesetzt ist, und es gehört zu den wichtigsten Aufgaben der Zellphysiologie, einen Einblick in die den Austausch zwischen den Zell- und den Milieubestandteilen beherrschenden Gesetze zu gewinnen. W. C. M. Lewis[1]) untersuchte, wie bereits (S. 160) erwähnt wurde, die Adsorption an den Grenzflächen zwischen Kohlenwasserstofföl und Wasser, die durch Schütteln zu einer feinen Emulsion in einander verteilt waren; er fand u. a., daß Koffein die Grenzflächenspannung erniedrigt, und daß es entsprechend an den Grenzflächen angereichert wird. Auch bei anderen organischen Nichtleitern, wie Harnstoff, Milchzucker, Rohrzucker, Äthylazetat, Succinimid, wurde eine Herabsetzung der Grenzflächenspannung konstatiert. Ferner bestimmte Lóránt[2]) den Einfluß von Zusätzen von Äthylalkohol und Chloralhydrat auf die Grenzflächenspannung Benzol-Wasser und Nitrobenzol-Wasser mit der Steighöhen- und der Tropfenzählmethode; es ergab sich ebenfalls, daß die Spannung erniedrigt wird, und zwar um so mehr, je größer die Konzentration des Zusatzes ist. Nach Beobachtungen von Harkins und Humphery[3]) über den Einfluß von Fettsäuren auf die Grenzflächenspannung Benzol—Wasser gilt die Traubesche Regel (S. 168) auch hier.

In dem Gesagten ist bereits enthalten, daß die Reihenfolge, in der die verschiedenen Adsorbenden aufgenommen werden, von der Natur der Adsorbentien offenbar unabhängig ist; d. h. eine Verbindung, die gegenüber einem Adsorbens relativ oberflächenaktiv ist, ist es auch gegenüber einem anderen (Freundlich).

Adsorption mehrerer Stoffe. Bevor wir zu der Erörterung der Adsorption von Elektrolyten und Kolloiden übergehen, wollen wir die wichtige Frage behandeln, wie die Adsorption verläuft, wenn mehrere adsorbierbare Stoffe in einer Lösung enthalten sind. Es zeigt sich, daß im allgemeinen jeder Stoff schwächer adsorbiert wird, als wenn er allein in der gleichen Gesamtmenge vorhanden wäre. Da es sich auch hier um reversible Gleichgewichte handelt, so folgt daraus, daß ein Stoff einen anderen zum Teil aus der Oberfläche verdrängen muß. Dies ist in der Tat der Fall, und zwar verdrängt ein Stoff einen anderen umso mehr, je größer erstens seine Konzentration

---

1) W. C. M. Lewis, Philos. Mag. (6) **15**, 499 (1908) u. (6) **17**, 466 (1909).

2) Lóránt, Pflügers Arch. **157**, 211 (1914).

3) Harkins u. Humphery, Journ. Amer. Chem. Soc. **38**, 342 (1916).

ist, und je oberflächenaktiver er zweitens ist[1]). Letzteres ergibt sich z. B. anschaulich aus einer Versuchsreihe von Rona und von Tóth, in welcher die gleiche Menge Kohle jedesmal mit dem gleichen Quantum von gelöstem Traubenzucker geschüttelt und dazu jedesmal das gleiche Äquivalent von Urethanen gegeben wurde; da diese um so oberflächenaktiver sind, je länger ihre *C*-Kette, so verdrängen sie mit steigendem Molekulargewicht den Traubenzucker mehr und mehr:

100 ccm Flüssigkeitsmenge, 3 gr Kohle

	% Traubenzucker vor dem Schütteln	% Traubenzucker nach dem Schütteln	Adsorb. Traubenz. %	Mol Urethan vor dem Schütteln	Mol Urethan nach dem Schütteln	Adsorb. Urethan %
Ohne Zusatz	0·90	0·56	38·1	—	—	—
Methylurethan	0·90	0·67	25·5	0·072	0·031	57·0
Äthylurethan	0·90	0·72	20·0	0·074	0·021	71·7
Propylurethan	0·90	0·83	7·8	0·070	0·009	87·0
Butylurethan	0·90	0·88	2·2	0·070	0·004	93·6

Hieraus folgt auch, daß man mit größeren Mengen eines gut adsorbierbaren Stoffes kleine Mengen eines weniger fest gehaltenen eventuell quantitativ aus dem Adsorbens verdrängen kann[2]).

Nur äußerlich hängt mit dieser Adsorptionsverdrängung der umgekehrte Fall zusammen, daß von zwei adsorbierbaren Stoffen der eine die Adsorption des anderen verstärkt. Dies wird bei der gleichzeitigen Einwirkung von oberflächenaktiven Nichtleitern und von anorganischen Salzen beobachtet. Die Adsorptionskonstante für Essigsäure im Verhältnis zu Kohle wird z. B. nach Wiegner, Magasanik und Virtanen[3]) durch die Gegenwart von 2-normal. Salzlösungen in folgender Weise gesteigert:

Essigsäure		$\alpha = 2·93$
Essigsäure + 2-normal	KCl	3·16
„ „	$NaCl$	3·39
„ „	$LiCl$	3·53

[1]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **15**, 196 (1908); Masius (unter Freundlich), Dissertation Leipzig 1908; G. C. Schmidt, Zeitschr. f. physik. Chem. **74**, 689 (1910); Freundlich u. Masius, Gedenkboek van Bemmelen 1910; Rona u. von Tóth, Biochem. Zeitschr. **64**, 288 (1914); Freundlich u. Poser, Kolloidchem. Beihefte **6**, 297 (1914).

[2]) Siehe dazu: Rona u. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **16**, 489 (1909). Die an sich nur schwach adsorbierbaren anorganischen Salze werden dagegen von oberflächenaktiven Nichtleitern nur wenig verdrängt: siehe Kruyt und van Duin, Kolloidchem. Beihefte **5**, 269 (1914); Rona u. Michaelis ebenda **94**, 240 (1919).

[3]) Wiegner, Magasanik u. Virtanen, Kolloidzeitschr. **28**, 51 (1921).

Ein entsprechendes Verhalten ist bei Azeton, Äthylalkohol, Leuzin und Glyzyl-Leuzin und Phenol festgestellt worden[1]. Parallel mit der Adsorptionssteigerung sinkt die Oberflächenspannung gegen Luft[2]. Zur Erklärung wird wohl mit Recht angenommen, daß die Salze durch Hydratbildung einen Teil des Lösungswassers binden, also die Konzentration des Adsorbendums steigern (siehe dazu Kapitel 5); die Adsorptionsverstärkung würde also zu den Aussalzphänomenen gehören. Dafür läßt sich anführen, daß die Wirksamkeit der Ionen sich ähnlich abstuft wie ihr Aussalzvermögen, nämlich bei den Anionen nach Abderhalden und Fodor in der Reihenfolge $SCN < NO_3 < I < Cl < Br < SO_4$, bei den Kationen, nach Wiegner, Magasanik und Virtanen in der Reihenfolge $K < Na < Li$.

Die Adsorption der Elektrolyte. Auch bei der Adsorption der Elektrolyte haben wir es mit der Adsorption mehrerer Stoffe zu tun, da die Aufnahme der Kationen, der Anionen und der undissoziierten Moleküle in Frage kommt. Aber die Verhältnisse liegen dadurch noch ganz besonders, daß die entgegengesetzte elektrische Ladung der Kationen und Anionen eine unabhängige Adsorption völlig ausschliesst; denn wegen des starken elektrostatischen Zuges, der bei einer Trennung auftreten muß, kann bei gleichzeitiger Adsorption beider Ionen ein Überwiegen der einen Adsorption über die andere nur in chemisch unmeßbar kleinem Betrag zustandekommen. Man kann sich nun leicht davon überzeugen, daß es gut und schlecht adsorbierbare Elektrolyte gibt; die Anilinfarbstoffe, d. h. die Salze von Farbbasen und Farbsäuren, werden z. B. durch mancherlei Adsorbentien vorzüglich fixiert, während die anorganischen Salze im allgemeinen zu den schlecht adsorbierbaren Stoffen gehören.

Die Aufnahme der gut adsorbierbaren Elektrolyte geschieht hauptsächlich in zweierlei Form, erstens als Äquivalentadsorption und zweitens als Austauschadsorption. [Michaelis u. Rona[3].] Wir wollen die Bedeutung dieser Begriffe an Hand eines Beispiels kennen lernen, nämlich der Adsorption des Methylenblauchlorids an Blutkohle[4]. 100 ccm einer 0,025-molaren Lösung werden durch 1 g

[1] Abderhalden u. Fodor, ebenda **27**, 49 (1920); Berczeller, ebenda **21**, 63 (1917). Siehe auch Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **15**, 207 (1909).

[2] Berczeller, Biochem. Zeitschr. **66**, 173 (1914).

[3] Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **97**, 57 (1919).

[4] Zur Adsorption der Farbstoffe s. noch Freundlich u. Losev, Zeitschr. f. physik. Chem. **59**, 284 (1907); Freundlich u. Neumann, ebenda **67**, 538 (1909); Freundlich u. Poser, Kolloidchem. Beihefte **6**, 297 (1915).

Kohle völlig entfärbt; es werden demnach 100 % vom Farbkation adsorbiert, aber, wie die Analyse lehrt, nicht auch 100 % des Cl', sondern nur 78 %. Also können notwendigerweise nur 78 % des Farbstoffes als solcher, d. h. Kation und Anion zusammen in äquivalenten Mengen aufgenommen sein, der Rest von 22 % des Kations muß irgendwie anders an die Kohlenoberfläche gelangen. Man könnte daran denken, daß das Methylenblauchlorid zum Teil hydrolytisch gespalten wäre, und daß durch Wegadsorption der oberflächenaktiven undissoziierten freien Base diese Hydrolyse noch verstärkt würde. Wird doch nach van Bemmelen[1]) sogar Kaliumsulfat durch Mangandioxyd als Adsorbens gespalten, indem neben dem Kaliumsulfat Kalilauge adsorbiert wird, während Schwefelsäure zurückbleibt. Aber dann müßte nach der Adsorption des Methylenblauchlorids die Lösung sauer reagieren, was nicht der Fall ist. Tatsächlich geschieht folgendes: der Kohle haften anorganische Verunreinigungen an, u. a. auch Kalzium; während nun die Kohle an reines Wasser nicht merkliche Mengen von diesem *Ca* verliert, gibt sie reichlicher davon ab, wenn sie mit der Farblösung geschüttelt wird. Das Farbkation kann also offenbar dadurch für sich an die Kohlenoberfläche herantreten, daß es infolge stärkerer Adsorbierbarkeit *Ca* daraus verdrängt und in elektrisch äquivalenten Mengen dagegen ausgetauscht wird.

Nach dem gleichen Modus werden nun von Kohle nicht bloß die Salze von Farbbasen, sondern auch die Salze von Farbsäuren fixiert; die Adsorption ist auch hier teils Äquivalentadsorption und teils Austauschadsorption, wobei das Farbanion diesmal Cl' aus der Kohlenoberfläche verdrängt.

Die Adsorption der anorganischen Elektrolyte an Kohle ist in den meisten Fällen eine Äquivalentadsorption[2]). Rona und Michaelis fanden z. B.:

	adsorbierte mg-Äquivalente	
	Anion	Kation
NH_4Cl	0·0925	0·0935
$(NH_4)_2SO_4$	0·0935	0·0933
KCl	0·0973	0·0980
$CuSO_4$	0·0760	0·0783

[1]) van Bemmelen, Journ. f. prakt. Chem. **23**, 324 u. 379 (1881); Zeitschr. f. anorgan. Chem. **23**, 11 u. 321 (1900). Siehe auch E. Kohler, Zeitschr. f. prakt. Geologie **11**, 49 (1903).

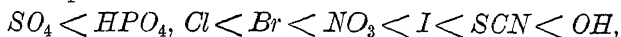
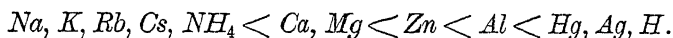
[2]) Rona u. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **94**, 240 (1919), **97**, 85 (1919). Ferner Evans, Amer. Journ. f. phys. Chem. **10**, 290 (1906); Hägglund, Kolloidzeitschr. **7**, 21 (1910); H. Morawitz, Kolloidchem. Beihefte, **1**, 316 (1910); Lachs u. Michaelis, Kolloidzeitschr. **9**, 275 (1911); Hartleben, Biochem. Zeitschr. **115**, 46 (1921).

Die Adsorbierbarkeit der anorganischen Ionen ist aber im allgemeinen weit geringer als die der Farbstoffe, wodurch nicht nur die Äquivalent-, sondern auch die Austauschadsorption abgeschwächt wird.

Vergleicht man verschiedene Elektrolyte miteinander, so ergibt sich, daß die Adsorption sich additiv aus der des Kations und des Anions zusammensetzt; man findet nämlich, daß bei gleichem Kation die Anionen, bei gleichem Anion die Kationen eine bestimmte Reihenfolge der Adsorption innehalten. Die Anionenreihe lautet:

$$SO_4 < HPO_4, Cl < Br < NO_3 < I < SCN < OH,$$

die Kationenreihe lautet:

$$Na, K, Rb, Cs, NH_4 < Ca, Mg < Zn < Al < Hg, Ag, H.$$

Da die Adsorption nach elektrischen Äquivalenten erfolgt, so bedeutet das, daß ein stark adsorbierbares Kation ein schwach adsorbierbares Anion elektrostatisch an das Adsorbens mitschleppt und umgekehrt, bzw. daß ein schwach adsorbierbares Kation ein stark adsorbierbares Anion elektrostatisch vom Adsorbens zurückhält. Ein und dieselbe Menge Adsorbens nimmt also z. B. aus dem gleichen Volumen Lösung bei der gleichen Konzentration von Cl' mehr auf, wenn $Al^{\cdots}$, als wenn $Na^{\cdot}$ als Kation dabei ist.

Etwas anders als Kohle verhalten sich solche Adsorbentien, welche ihrer chemischen Natur nach schwer bis unlösliche Elektrolyte sind, also Säuren oder Basen, wie Kieselsäure und Eisenhydroxyd, oder Salze, wie Kaolin (Aluminiumsilikat) oder Bariumsulfat. Hier wird nämlich von gut adsorbierbaren Salzen, wie den basischen oder den Säurefarbstoffen, meist entweder die eine oder die andere Art in der Adsorption deutlich bevorzugt. Eisenoxyd und Tonerde werden z. B. vorzugsweise von sauren, Kieselsäure oder Kaolin von basischen Farbstoffen angefärbt[1]. Der Modus dieser Aufnahme ist die Adsorption durch Ionenaustausch[2]. Bei Eisenoxyd geschieht das z. B. wiederum so, daß durch die gefärbten Anionen des Säurefarbstoffs dem Eisenoxyd von seiner Herstellung anhaftendes Cl' verdrängt wird; ganz reines Eisenoxyd adsorbiert an sich gar nicht. Äquivalentadsorption wie bei der Kohle kommt also nicht vor.

Hier muß nun vor allem gefragt werden, woher im Gegensatz zur Kohle von den einen Adsorbentien das Farbkation, von den andern das Farbanion begünstigt wird. Die Erklärung liegt in der Tatsache,

---

[1] Michaelis u. Ehrenreich, Biochem. Zeitschr. **10**, 283 (1908); W. Biltz, Nachr. Ges. d. Wiss. Göttingen 1904, Nr. **1**; Bayliss, Biochem. Journ. **1**, 175 (1906); Freundlich u. Poser, Kolloidchem. Beihefte **6**, 297 (1914).

[2] Rona u. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **97**, 57 (1919).

daß die Teilchen der ersteren, welche Säurecharakter haben, negativ elektrische Ladung führen und das positive Ion anziehen, während die Teilchen der letzteren mit Basencharakter positiv geladen sind und das negative Ion anziehen. Hier kommt also noch eine elektrostatische oder polare Adsorption (Rona und Michaelis) wesentlich mit in Betracht. Dieselben Adsorbentien verhalten sich gegenüber den oberflächenaktiven, aber elektroneutralen Nichtleitern vollkommen indifferent.

Betreffs der Adsorption von Elektrolyten an der Grenzfläche zweier Flüssigkeiten liegen wiederum fast nur Untersuchungen von W. C. M. Lewis[1]) vor. Er untersuchte die Grenzfläche Wasserstoff-Kohlenwasserstofföl und fand, daß Natriumglykocholat und Natriumoleat, die Säurefarbstoffe Kongorot und Methylorange, sowie die anorganischen Salze $AgNO_3$, KCl, $BaCl_2$ und $CuCl_2$ die Grenzflächenspannung erniedrigen und sich auch entsprechend an der Grenzfläche anreichern. Die Spannungsherabsetzung durch die anorganischen Salze ist besonders bemerkenswert, da sie, wie erwähnt, die Grenzflächenspannung zwischen Wasser und Luft erhöhen. Einige weitere hierher gehörige Beobachtungen werden bei der physikalischen Chemie der hydrophilen Kolloide, die sich zu einem gewissen Grad wie eine flüssige Phase verhalten, zur Sprache kommen.

Die Oberflächenaktivität der Kolloide. Ähnlich wie die kristalloiden Nichtleiter, so beeinflussen auch die Kolloide die Oberflächenspannung des Wassers in sehr verschiedenem Maße; es gibt unter ihnen sowohl oberflächenaktive wie oberflächeninaktive, und dazwischen existieren zahlreiche Übergänge. Wir werden nun im nächsten Kapitel sehen, daß die Kolloide nach zahlreichen Eigenschaften in zwei große Gruppen eingeteilt werden können, in die Suspensionskolloide oder irreversiblen Kolloide und in die hydrophilen oder reversiblen Kolloide. Die letzteren sind für uns die wichtigeren, weil die meisten der in den Organismen enthaltenen Kolloide zu ihnen gehören; Suspensionskolloide sind fast alle anorganischen Kolloide. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nun u. a. auch in ihrem Einfluß auf die Grenzflächenspannung des Wassers gegen Luft. Die Lösungen von Suspensionskolloiden, wie kolloides Gold, Platin, Eisenhydroxyd oder Arsentrisulfid, haben dieselbe Grenzflächenspannung wie das reine Wasser. Lösungen hydrophiler Kolloide, wie Dextrin, Gelatine, Hämoglobin, Kasein, Albumosen, Peptone, Seifen u. a. haben dagegen eine kleinere Spannung; die folgende Tabelle nach Quincke[2]) gibt hierfür einige Beispiele:

[1]) W. C. M. Lewis, Philos. Magaz. (6) **15**, 499 (1908) u. (6) **17**, 466 (1909).
[2]) Quincke, Wiedemanns Ann. **35**, 582 (1888).

	$\gamma = 100$
Wasser	$\gamma = 100$
Lösung von Agar-Agar	95
„ „ Gummi arabicum (20%)	91
„ „ Gelatine	88
„ „ Gerbsäure (10%)	79

Bei den Lösungen der hydrophilen Kolloide sind allerdings die Oberflächenspannungen sehr variabel, zum Teil deshalb, weil, wie wir sehen werden (s. Kap. 5), der Zustand der hydrophilen Kolloide sich unter verschiedenen Bedingungen mehr oder weniger dem der Suspensionskolloide annähern kann. Daher existieren sowohl Angaben, daß z. B. die Eiweißkörper die Oberflächenspannung des Wassers gar nicht beeinflussen, wie auch Angaben über vorhandene und relativ große Oberflächenaktivität. Schon fortgesetzte Dialyse oder Reinigung durch Umfällen und Wiederauflösen kann den Suspensionscharakter vermehren und entsprechend die Oberflächenaktivität vermindern. Ähnliches gilt für Glykogen, Stärke, Lezithin, Seifen, Farbstoffe u. a.[1]. Die Oberflächenspannung der Lösungen des Eiweißes ist aber auch abhängig von deren Dissoziationszustand und dieser wieder, entsprechend ihrem Ampholytcharakter, von der Anwesenheit von Säuren oder Laugen. Nach Bottazzi[2]) und Buglia[3]) hat eine Albuminlösung bei derjenigen Reaktion, die dem isoelektrischen Punkt des Eiweißes entspricht (s. S. 100 u. 263),

Flüssigkeit	mg/mm	Beobachter
Wasser	7·3	[*Remertz*[4])
Serum	6·5	*Fano* u. *M. Mayer*, *Kisch* u.
Liquor cerebrospinalis	7·1	*Kisch* u. *Remertz*
Lymphe	6·5	*Bottazzi*[5])
Milch	5·0	*Burri* u. *Nussbaumer*[6])
Galle	4·8	*J. Traube*, *Billard* u. *Dieulafé*[7])
Harn normal	etwa 6·6	*Frenkel* u. *Cluzet*, *Donnan*[8])
„ bei Ikterus	5·5	

[1]) J. Traube, Pflügers Arch. **123,** 418 (1908); Kolloidchem. Beihefte, **3,** 237 (1912); Berczeller, Biochem. Zeitchr. **53,** 232 (1913).

[2]) Bottazzi, Arch. di Fisiol. **7,** 593 (1909); Bottazzi u. Victorow, Rendiconti R. Accad. dei Lincei (5) **19,** 659 (1910).

[3]) Buglia, Biochem. Zeitschr. **11,** 311 (1908).

[4]) Fano u. M. Mayer, Arch. di Fisiol. **4,** 165 (1907); Kisch u. Remertz, Internat. Z. f. physik. chem. Biol. **1,** 354 (1914).

[5]) Bottazzi in C. Neuberg „Der Harn usw." 1911 S. 1724ff.

[6]) Burri u. Nussbaumer, Biochem. Zeitschr. **22,** 90 (1909).

[7]) J. Traube, Pflügers Arch. **105,** 559 (1904); Billard u. Dieulafé, Compt. rend. Soc. de Biol. **54,** 325 (1902).

[8]) Frenkel u. Cluzet, Journ. de physiol. et pathol. génér. **3,** 99 (1901); Donnan, British Medic. Journ. 1905, 1636.

ein Minimum der Oberflächenspannung; die Neutralteilchen haben also offenbar eine größere Oberflächenaktivität als die Eiweißionen. Da viele physiologische Lösungen Eiweiß als hydrophiles Kolloid enthalten, so ist ihre Oberflächenspannung im allgemeinen geringer als die des Wassers. Die umstehende Tabelle enthält Mittelwerte von γ in mg/mm für einige physiologische Lösungen.

Die bemerkenswert geringe Grenzflächenspannung der Galle rührt von der großen Oberflächenaktivität der gallensauren Salze her; daher zeichnet sich auch der ikterische Harn vor normalen und den meisten pathologischen Harnen durch geringe γ-Werte aus.

Entsprechend der Oberflächenspannungserniedrigung sammeln sich die Kolloide an der Oberfläche der Lösung an. Das geschieht öfter infolge eines eigenartigen Vorgangs in sichtbarer Weise. Die Kolloide bilden nämlich an der Oberfläche feste Häutchen, sodaß die Oberflächenteile mehr oder weniger unverschieblich, manchmal auch elastisch verschieblich werden[1]. Am augenfälligsten macht sich diese Verfestigung bei Eiweißlösungen geltend, wenn man sie durch Schütteln zum Schäumen bringt; alsdann scheidet sich nämlich das Eiweiß in Fäden und Membranen ab, die beim ruhigen Stehen nicht wieder in Lösung gehen und den Schaum in eine konsistente Masse verwandeln (Eierschaum, Bierschaum, Schlagsahne). Auch bei Enzymen scheint sich etwas derartiges abzuspielen; jedenfalls werden Enzymlösungen beim Schütteln durch Hineingehen des Enzyms in den Schaum stark inaktiviert[2], und diese Inaktivierung ist teilweise irreversibel.

Wie die Häutchenbildung zustande kommt, ist bis jetzt noch nicht klar; da sie nur bei hydrophilen Kolloiden beobachtet wird, so mag die hohe Viskosität, welche die in der Oberfläche konzentrierten Lösungen besitzen, die geringe Verschieblichkeit und relativ große Resistenz erklärlich machen; dazu kommt vielleicht hinzu, daß manche der in Frage kommenden Kolloide bei höheren Konzentrationen ihrer Lösungen Gallerten bilden. Metcalf (loc. cit). leitet die Verfestigung aus einem Satz von Gibbs her, daß, wenn durch die Reaktion in einer Lösung ein Stoff entstehen kann, welcher die Oberflächenspannung der Lösung herabsetzt, der Eintritt der Reaktion in der Oberfläche begünstigt ist; er stellt sich vor, daß in den kol-

[1] Siehe hierzu hauptsächlich: Ramsden, Arch. f. Physiol. 1894, 517 und Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 343 (1904); Metcalf, ebenda **52**, 1 (1905); Schütt, Ann. de Physik (4) **13**, 712 (1904); O. Rohde, ebenda (4) **19**, 935 (1906); Shorter, Philos. Magaz. (6) **17**, 560 (1909). Ferner Zangger, Ergeb. der Physiol. **7**, 99 (1908). Siehe auch Kap. 5.

[2] Abderhalden u. Guggenheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **54**, 331 (1908); S. u. S. Schmidt-Nielsen, ebenda **60**, 426, (1909); **68**, 317 (1910); Shaklee u. Meltzer, Americ. Journ. of Physiol. **25**, 81 (1909); Harlow u. Stiles, Journ. Biol. Chemistry **6**, 359 (1909). Über Schüttelinaktivierung des Komplements s. Jacoby u. Schütze, Zeitschr. f. Imm. forsch. **4**, (1910), Schmidt u. Liebers, ebenda **19**, (1913).

loiden Lösungen die Tendenz zur Bildung eines unlöslichen Umwandlungsproduktes vorhanden ist, und daß die Oberflächenkonzentrierung nun diese Umwandlung auslöst.

Die Ansammlung und Abscheidung in Häutchenform kommt auch an der Grenzfläche zwischen kolloidaler Lösung und einer damit nicht mischbaren Lösung, wie Chloroform, Äther, Schwefelkohlenstoff u. a. vor[1]). Schüttelt man die Flüssigkeiten miteinander, so kann eine steife Emulsion entstehen, die von einem Gerüst fester Kolloidlamellen durchsetzt ist. Xylol und Seifenlösung geben so z. B. eine ziemlich konsistente Salbe. In der Physiologie sind derartige Häutchen schon lange unter dem Namen der Haptogenmembranen bekannt[2]). Auf ihrer Existenz beruht die beständige, feine Verteilung des Fettes in der Milch, indem jedes Fettröpfchen durch eine Kaseinhaut von dem benachbarten getrennt wird; die für die Fettverdauung wichtige Emulgierung durch den Pankreassaft beruht — wenigstens zum Teil — auf der Bildung von Seifen, die als Membranen die Fettröpfchen umhüllen. Es genügt also nicht etwa, daß ein stark oberflächenaktiver Stoff sich an der Grenze zweier Flüssigkeiten anhäuft, um deren feine Zerteilung ineinander zu ermöglichen; durch Zusatz von Chloroform oder Azeton zu Öl und Wasser kann man keine Ölemulsion erzeugen. Vielmehr muß der oberflächenaktive Stoff, den man zusetzt, ein hydrophiles Kolloid sein, welches in seiner eigenartigen Weise, unter Bildung fester Häutchen, adsorbiert wird. Vielleicht ist auch die Neubildung einer Plasmahaut um einen Protoplasmatropfen als Bildung einer Haptogenmembran aufzufassen; bestimmte im Protoplasma gelöste Stoffe werden dabei vielleicht in die frische Wundfläche, in die eben entstandene Grenzfläche Protoplasma-Wasser hineinadsorbiert (s. Kap. 7). Möglicherweise wäre es so zu verstehen, daß die abgetrennten Protoplasmaklümpchen eines Plasmodiums oder eines Protozoons mit dem Protoplasma der eigenen Spezies ohne weiteres verschmelzen, während sie sich bei Einverleibung in das Protoplasma einer anderen Spezies gegen dieses wie gegen eine andersartige Flüssigkeit durch eine Oberflächenhaut abgrenzen[3]). Auch bei noch feinerer Verteilung einer zweiten

[1]) Siehe dazu Winkelblech, Zeitschr. f. angew. Chemie **19,** 1953 (1906); Pickering, Kolloidz. **7,** 11 (1910); Donnan u. Potts, ebenda **7,** 208 (1910). Ferner die S. 160 erwähnten Versuche von Lewis sowie F. B. Hofmann, Zeitschr. f. Biol. **63,** 386 (1914).

[2]) Ascherson, Arch. f. Anat. u. Physiol. **53,** (1840).

[3]) Pfeffer, Pflanzenphysiologie **1,** 93 (1897). Ferner Jensen, Pflügers Arch. **62,** 172 (1895); Penard, Arch. des sciences phys. et nat. **7,** 434 (1899); Prowazek, Biol. Zentralbl. **27,** 737 (1907).

Phase als zu mikroskopisch sichtbaren Tropfen, bei der kolloiden Verteilung, die uns im nächsten Kapitel beschäftigen wird, kann die leicht eintretende Aggregierung mancher Teilchen zu gröberen Partikeln durch Zusatz eines zweiten hydrophilen Kolloids unter Umständen verhindert werden; das hydrophile Kolloid spielt dann die Rolle des sogenannten Schutzkolloids, welches eben durch Umhüllung vor der Flockenbildung schützt.

Die Bildung der Oberflächenhäutchen erklärt auch andere Anomalien in der Adsorption mehr oder weniger gut. So ist festgestellt[1]), daß, wenn man die Oberflächenspannung von Eiweißlösungen mit der Steighöhenmethode messen will, der Meniskus sich fast an beliebige Stellen der Kapillare einstellen läßt —, ein Ausdruck der oberflächlichen Zähigkeit und Klebrigkeit. Darum empfahlen auch Fano und Mayer die früher (S. 157) genannte Modifikation der Steighöhenmethode. Ferner verläuft die Adsorption von Eiweißkörpern und von Enzymen an verschiedenen Oberflächen, wie Kohle oder Kaolin, nach zahlreichen Untersuchungen[2]) mehr oder weniger irreversibel, und Michaelis und Rona verwiesen (l. c.) darauf, daß Eiweiß und echt gelöste oberflächenaktive Nichtleiter einander nicht aus der Oberfläche verdrängen. Enzyme scheinen sich hingegen nach den Untersuchungen von Hedin (l. c.), Schmidt-Nielsen (l. c.) und Jahnson-Blohm[3]) in dieser Hinsicht häufig normal zu verhalten. Man kann z. B. Labferment durch Adsorption inaktivieren, wenn man seine Lösung mit Tierkohle schüttelt; setzt man dann Saponin hinzu, so kann es infolge seiner Verdrängung von der Kohlenoberfläche wieder auf die Milch einwirken. Die Adsorption der Kolloide folgt nach W. Biltz (l. c.) auch häufig nicht der Gleichung der Adsorptionsisotherme[4]), und Michaelis und Rona und Schmidt-Nielsen fanden, daß die Menge Kolloid, welche von einer gegebenen Menge Adsorbens aufgenommen wird, nicht, wie sonst, je nach der Konzentration in der Lösung variabel, sondern, unabhängig von der Konzentration, konstant ist. Manche dieser Besonderheiten

[1]) Michaelis, Dynamik der Oberflächen S. 29.

[2]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **15**, 196 (1908); W. Biltz, ebenda **23**, 27 (1909); auch Landsteiner u. Uhlirz, Zentralbl. f. Bakt. **40**, 265 (1905); Dauwe, Hofmeisters Beitr. **6**, 426 (1905); Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **50**, 497 (1907); **60**, 364 (1909); Ergebn. d. Physiol. **9**, 433 (1910); Michaelis, Biochem. Zeitschr. **10**, 283 (1908); **12**, 26 (1908); Schmidt-Nielsen, Zeitschr. f. physiol. Chemie **60**, 426 (1909); **68**, 317 (1910).

[3]) Jahnson-Blohm, Zeitschr. f. physiol. Chemie **82**, 178 (1913).

[4]) Siehe jedoch Arrhenius, Ergebn. d. Physiol. **7**, 515 (1908) über die Versuche von Landsteiner u. Uhlirz.

der Adsorption hängen übrigens wohl damit zusammen, daß bei den Kolloiden, wie bei den Elektrolyten, neben der mechanischen noch die elektrostatische Adsorption mit in Betracht kommt. Dies wird sich aus den späteren Erörterungen der elektrischen Eigenschaften der Kolloide ergeben.

Anomale Adsorption. Wenn wir als normale Adsorption eine solche bezeichnen, bei der sich die Konzentrations-Adsorptionskurve durch die S. 162 genannte Gleichung ausdrücken läßt, so sind wir nun schon auf eine ganze Anzahl von Fällen sogenannter „anomaler Adsorption" gestoßen. Es sei etwa an die Erscheinung der Oberflächensättigung erinnert (s. S. 165), an die Adsorption der Kolloide mit ihrer Bildung der Oberflächenmembranen, an das Hineinspielen elektrostatischer Kräfte in die Adsorption. Störungen kommen ferner bei der Adsorption hydrolysierbarer Salze vor[1]; denn wenn die dabei frei werdende schwache Säure oder Base wegadsorbiert wird, so ist das Hydrolysengleichgewicht gestört, und die Hydrolyse muß weiter gehen, als sie ohne das Adsorbens gehen würde. Andrerseits kann die Hydrolyse nicht vollständig ablaufen, weil sie umso stärker zurückgedrängt wird, je mehr sich von der nicht adsorbierten Base bzw. Säure in der Lösung anhäuft (s. S. 90). Die Adsorption wird also offenbar einerseits durch die Größe der Oberflächenaktivität, andrerseits aber auch durch die Größe der Affinitätskonstanten bestimmt. In wieder andern Fällen stellt sich das Adsorptionsgleichgewicht nicht, wie sonst, rasch ein, sondern nach der ersten starken Adsorption sinkt die Konzentration in der Lösung langsam noch weiter. Dies beruht bisweilen auf einer Zersetzung des adsorbierten Stoffes durch das Adsorbens, indem z. B. adsorbierte Schwermetallsalze durch die adsorbierende Kohle reduziert werden[2]. Bisweilen liegt es aber auch an einem allmählichen Hineindiffundieren von der Oberfläche ins Adsorbens hinein, also wenn dieses ein fester Stoff ist, an der Bildung einer sogenannten „festen" Lösung durch „Absorption"[3].

Wir sehen also, daß sich öfter verschiedene Prozesse übereinander lagern, sodaß es im Einzelfalle Schwierigkeiten bereiten kann, zu entscheiden, ob man es bei der Aufnahme aus einer wässerigen Lösung mit einer Adsorption, einer Lösung in einer zweiten Phase oder einer chemischen Reaktion zu tun hat. Aus diesem Grund erscheint es zweckmäßig, hier auf einige Kriterien zur gegenseitigen Abgrenzung der verschiedenen Prozesse aufmerksam zu machen.

Abgrenzung der Adsorptionen gegen die chemischen Reaktionen. Wenn wir eine der typischen Adsorptionsreaktionen unbefangen betrachten, so erscheint es gegeben, sie zunächst als chemische Reaktion zwischen einem festen Stoff und einem gasförmigen oder gelösten Stoff anzusehen, wie deren viele bekannt sind. Wenn trotzdem die physikalische Auffassung bevorzugt wird, so werden wir uns fragen

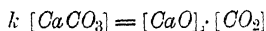
---

[1] W. Biltz u. Steiner, Kolloidzeitschr. **7**, 113 (1910); Freundlich u. Losev, Zeitschr. f. physik. Chemie **59**, 284 (1907); J. Traube u. Onodera, Internat. Z. f. physik. chem. Biol. **1**, 35 (1914).

[2] H. Morawitz, Kolloidchem. Beihefte **1**, 306 (1910). Auch Freundlich, Zeitschr. f. physikal. Chemie **57**, 385 (1907).

[3] Davis, Journ. of chem. Soc. **9**, 1666 (1907); Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 397 (1910); Titoff, ebenda **74**, 641 (1910).

müssen, wie sich eine echte chemische Reaktion im heterogenen System von einer Adsorptionsreaktion unterscheidet. Wir wollen als Beispiel die Reaktion gasförmiger Kohlensäure mit festem Kalziumoxyd und ihren quantitativen Verlauf betrachten[1]. In Gegenwart von CO_2 geht CaO je nach der Menge des anwesenden CO_2 mehr oder weniger in $CaCO_3$ über, man erhält also bestimmte Systeme, in denen CaO und $CaCO_3$ eine feste, CO_2 eine gasförmige Phase bilden. Die Reaktion ist umkehrbar, es muß also ein Gleichgewicht:

$$k\,[CaCO_3] = [CaO] \cdot [CO_2]$$

bestehen; in diesem sind $[CaCO_3]$ und $[CaO]$ zwar nicht nachweisbare, außerordentlich geringfügige, aber zur Erklärung der Gleichgewichtserscheinungen doch notwendig anzunehmende Konzentrationen von sublimiertem, gasförmigem Kalziumkarbonat und Kalziumoxyd (siehe dazu S. 69 und 113). Da diese sublimierten Teile wiederum mit ihren festen Phasen im Gleichgewicht sind, so ist ihre aktive Masse konstant zu setzen, die Gleichung geht also über in

$$K_1 = [CO_2];$$

d. h. wieviel Kohlensäure man auch in das System hineinbringen mag, stets wird von dem noch freien CaO so lange CO_2 aufgenommen, bis dessen Spannung auf den Wert $[CO_2] = K_1$ gesunken ist, und das geht so fort, bis das letzte CaO in $CaCO_3$ verwandelt ist; von da ab steigt die CO_2-Spannung mit der Menge, die zugeführt wird.

Der Reaktionsverlauf ist also trotz aller äußerlicher Ähnlichkeit ein vollkommen anderer, als wenn es sich um die Adsorption eines Gases an ein Pulver handeln würde. Denn bei der Adsorption gehören innerhalb des ganzen Reaktionsbereichs zu wachsenden Mengen adsorbierten Stoffes wachsende Konzentrationen des nicht adsorbierten Anteils des Stoffes, während hier eine Zeitlang zu wachsenden Mengen aufgenommenen Stoffes die gleiche Konzentration des nicht aufgenommenen, im späteren Verlauf der Reaktion aber umgekehrt zur gleichen Menge aufgenommenen Stoffes wachsende Konzentrationen des nicht aufgenommenen Stoffes gehören[2]. Die betrachtete Reaktion ist also nicht mit den Adsorptionen zu verwechseln.

Eine chemische Theorie der Adsorption könnte auch noch in folgender Form versucht werden: In der Adsorptionsgleichung $\frac{x}{m} = \alpha c^{\frac{1}{n}}$ ist $\frac{x}{m}$ ein Maß für die Konzentration des adsorbierten Stoffes in der Oberfläche; setzen wir daher $\frac{x}{m} = C$ und führen wir außerdem für $\frac{1}{n}$ die Bezeichnung m, für α k ein, so geht die Gleichung über in:

$$C = kc^m;$$

das ist die uns geläufige Gleichung des Massenwirkungsgesetzes. Sie besagt, daß sich ein Gleichgewicht eingestellt hat durch eine reversible Reaktion, bei der m Moleküle des im Gleichgewicht in der Konzentration c vorhandenen Stoffes I rea-

[1]) Le Chatelier, Compt. rend. de l'Acad. **102**, 1243 (1886).

[2]) Eine ganz ähnlich verlaufende Reaktion im flüssigen System ist die zwischen Diphenylamin und Pikrinsäure unter Bildung des schwerlöslichen Pikrates: siehe Appleyard u. Walker, Journ. of chem. Soc. **69**, 1334 (1896), zit. nach Freundlich, Kolloidzeitschr. **3**, 213 (1908).

gierten, um ein Molekül des in der Endkonzentration C vorhandenen Stoffes II zu bilden.

Gerade diese formale Ähnlichkeit der Adsorptionsisotherme mit der Reaktionsisotherme ist für die chemische Auffassung der Adsorption verführerisch. Indessen stellen sich auch hier große Schwierigkeiten in den Weg. Wir sahen, daß $\frac{1}{n} = m$ im allgemeinen bei den Adsorptionen zwischen 0·1 und 0·7 schwankt (S. 170). Bei der Adsorption von Neufuchsin an Kohle ist z. B. nach Freundlich und Losev $\frac{1}{n}$ ungefähr gleich $0{\cdot}2 = {}^1/_5$; das würde bedeuten: $^1/_5$ Molekül Neufuchsin reagiert mit der Kohle unter Bildung von 1 Molekül der Verbindung, bzw. 1 Molekül Neufuchsin muß in 5 Teile dissoziieren, um zu reagieren. Für eine derartige Aufspaltung gibt jedoch die chemische Konstitution des Neufuchsins nicht den geringsten Anhaltspunkt. Und so in zahlreichen anderen Fällen[1])! Ferner werden nach Freundlich[2]) so verschiedene Stoffe, wie Brom, Benzoesäure, Phenol und Anilin von Kohle fast gleich adsorbiert; für alle vier Fälle stimmen die Konstanten der Adsorptionsisotherme α und $\frac{1}{n}$ fast überein. Auch das spricht nicht für chemische Vorgänge.

Auf der andern Seite hat freilich die spezielle Form der Elektrolytadsorption, welche als Austauschadsorption bezeichnet wurde (s. S. 173), große Verwandschaft mit dem chemischen Umsatz zwischen dem Niederschlag eines schwer löslichen und der Lösung eines leicht löslichen Elektrolyten. Auch die gewaltigen Unterschiede in der Adsorptionsfähigkeit der verschiedenen Adsorbentien, wie Kohle $>$ Talk $>$ Schwefel $>$ Kieselsäure gegenüber organischen Nichtleitern legen den Gedanken an chemische Affinitäten nahe, und es ließen sich leicht auch noch andere Fälle anführen, in denen die Entscheidung, ob chemischer Vorgang, ob Adsorption, schwer zu treffen ist.

Adsorption, Absorption und Verteilung. Ganz ähnliches gilt für die Unterscheidung von Adsorption und Absorption oder Verteilung oder auch Bildung einer festen Lösung. Wenn wir zwecks Vergleichung notorischer Absorptionen mit Adsorptionen von der üblichen Formulierung der Adsorption ausgehen, so würde die Formulierung einer Absorption im einfachsten Falle lauten können:

$$\frac{x}{m} (= C) = kc,$$

d. h. die im festen Stoff gelöste Menge (C) ist proportional der Konzentration des nicht fest Gelösten (c). Genau so ist das bekannte Henry-Daltonsche Absorptionsgesetz formuliert, welches für die Absorption von Gasen durch Flüssigkeiten aufgestellt ist, sowie der Verteilungssatz von Berthelot und Jungfleisch, nach dem sich viele gelöste Stoffe auf zwei Lösungsmittel, wie etwa Bernsteinsäure auf Wasser und Äther, verteilen (s. Kap. 7). Aber diese einfachste Formulierung entspricht den Adsorptionsreaktionen offenbar nicht. Es ist jedoch für die Absorption in flüssiger oder fester Lösung dann eine andere Formulierung erforderlich, wenn

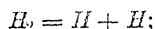
---

[1]) Siehe hierzu W. Ostwald, Lehrbuch der allg. Chemie **2**, III², 276 (1906).

[2]) Freundlich, loc. cit.

der zu absorbierende Stoff bei der Absorption in dem Lösungsmittel in einen anderen Molekularzustand übergeht.

Wir wollen dies zuerst am Beispiel des Wasserstoffs erörtern, welcher im Palladium fest gelöst ist. Daß überhaupt eine Lösung des Wasserstoffs in dem festen Metall in Frage kommt, dafür spricht erstens, daß gleiche Gewichtsmengen von Palladiumblech, Palladiumschwamm und Palladiummoor gleiche Mengen Wasserstoff aufnehmen. Das kann mit der Annahme einer Oberflächenadsorption des Gases nicht gut erklärt werden; denn sonst müßten die festgehaltenen Gasmengen bei der großen Verschiedenheit der Oberflächenentwicklung an den drei Objekten verschieden sein[1]. Verfolgt man nun die Abhängigkeit der Gasaufnahme vom Druck, so findet man, daß nicht, wie gewöhnlich bei der Absorption von Gasen in einer Flüssigkeit, das Henrysche Gesetz in der eben angegebenen einfachen Form gilt, sondern man findet, daß die absorbierte Menge ungefähr proportional der Wurzel aus dem Druck wächst[2], was sich so deuten läßt, daß nicht die Wasserstoffmoleküle vom Palladium gelöst werden, sondern Wasserstoffatome. Man kann nämlich annehmen, daß Wasserstoffgas in äußerst geringfügigem Grade dissoziiert nach der Gleichung

$$H_2 = H + H;$$

dann muß ein Gleichgewicht bestehen:

$$k = \frac{[H]^2}{[H_2]} \quad \text{oder} \quad k_1 \sqrt{[H_2]} = [H],$$

d. h. die Konzentration der Wasserstoffatome ist proportional der Wurzel aus der Konzentration der Wasserstoffmoleküle, bzw. da diese ganz und gar an Zahl vorherrschen, proportional der Wurzel aus dem Gesamtdruck des Wasserstoffs. Wenn nun das Palladium nicht Wasserstoffmoleküle absorbiert, sondern Wasserstoffatome, so wird offenbar die absorbierte Menge nicht proportional dem Gasdruck, sondern proportional der Wurzel aus dem Druck ansteigen müssen, so wie es im Experiment festgestellt wurde. Ähnlich wie Palladium verhält sich vielleicht Platin, da hier die Diffusionsgeschwindigkeit von Richardson, Nicol und Parnell[3] proportional der Wurzel aus dem Gasdruck gefunden wurde. Man kann also hiernach für die Aufnahme des Wasserstoffs durch das Palladium schreiben:

$$\frac{x}{m} = C = k\sqrt{c} = kc^{1/2}.$$

Ganz analog verteilt sich auch in Chloroform gelöstes Phenol auf Wasser proportional der Wurzel aus der Konzentration im Chloroform; der Grund ist der, daß das Phenol in dem organischen Lösungsmittel Doppelmoleküle bildet (Herz und Rathmann[4]). Auf weitere Verteilungen der Art werden wir bei anderer Gelegenheit (s. Kap. 7) zu sprechen kommen.

Die Gleichung $x/m = kc^{1/2}$, welche äußerlich der Adsorptionsisothermen entspricht (S. 162), kann also auch ein Absorptions- oder Verteilungsgleichgewicht darstellen. Wir würden jedoch bei dem Versuch, die Deutung als Verteilung durch

---

[1]) Mond, Ramsay u. Shields, Proceed. of the Roy. Soc. **62**, 290 (1898).

[2]) Hoitsema, Zeitschr. f. physik. Chem. **17**, 1 (1895). Ferner Hemptinne, ebenda **27**, 429 (1898), Sieverts, ebenda **88**, 451 (1914).

[3]) Richardson, Nicol u. Parnell, Philosoph. Magaz. (6) **8**, 1 (1904).

[4]) Herz u. Rathmann, Zeitschr. f. Elektrochem. **19**, 552 (1913).

Absorption auch auf andere entsprechende Vorgänge zu übertragen, bald in Verlegenheit geraten, sobald beispielsweise als Exponenten Werte wie $^1/_5$ oder $^1/_6$ vorkommen. Denn so einleuchtend die Annahme der Aufspaltung von H_2 in zwei Bruchstücke H sein mag, so wenig kann man einsehen, wie sich etwa das Jodmolekül bei der Verteilung von Jod auf Stärke in 6 Teile spalten soll, entsprechend der von Küster[1] für diesen Vorgang aufgestellten Gleichung:

$$C = kc^{1/6}.$$

Die Unterscheidung zwischen Adsorption und Absorption würde nicht die Schwierigkeiten bereiten, wenn wir es immer mit zwei homogenen Phasen zu tun hätten, die an einer kleinen Grenzfläche miteinander in Berührung gebracht werden können, wie etwa zwei Flüssigkeiten, die übereinander geschichtet werden; alsdann würde ja sehr leicht festzustellen sein, ob der fragliche gelöste Stoff ins Innere der zweiten Phase übertritt oder sich an der Grenzfläche ansammelt. Aber in den Fällen, die den Physiologen interessieren, handelt es sich vielfach darum, daß die Phasen ineinander fein aufgeteilt sind, dadurch mit sehr großen Grenzflächen zusammenstoßen und nicht ohne weiteres voneinander getrennt werden können.

Nachdem wir so die Haupterscheinungen der Adsorption kennen gelernt haben, könnte es naheliegen, die bisher gewonnenen Erfahrungen sofort für die Erklärung physiologischer Vorgänge auszunützen; denn daß die Adsorptionserscheinungen dabei eine große Rolle spielen müssen, kann ja bei der enormen Oberflächenentfaltung durch die Aufteilung der lebendigen Masse in die mikroskopisch kleinen Zellen, die ihrerseits wiederum eine feine Innenstruktur haben, und bei der starken Beteiligung der kolloid zerteilten Materie am Aufbau des Protoplasmas von vornherein gar nicht zweifelhaft sein. Aber bei den Bewegungen der gelösten Stoffe im Verhältnis zur Zelle kommt die Adsorption doch nur als ein Teilfaktor in Betracht, dem andere gleichwertig an die Seite zu stellen sind, und es erscheint deshalb zweckentsprechender, hier, wo die physikalische Chemie als Hilfsmittel der Physiologie betrachtet wird, nicht die physikalische Chemie durch physiologische Beispiele zu illustrieren, sondern womöglich von der physiologischen Funktion als Ganzem auszugehen und sie auf ihren physikochemischen Gehalt zu analysieren; dies kann aber erst versucht werden, nachdem die Kenntnis noch weiterer physikochemischer Hilfsmittel vermittelt ist.

Es bleibt aber doch noch eine Gruppe von Erscheinungen in diesem Kapitel zu erörtern, die mit der Adsorption in sehr engem Zusammenhang stehen, nämlich die sog. elektrokinetischen Erscheinungen, mit deren Erörterung wir auch auf die vorher nur kurz besprochene elektrostatische oder polare Adsorption (s. S. 176) zurückkommen, die einen Teil der Elektrolytadsorption ausmacht.

---

[1]) F. W. Küster, Liebigs Annalen **283**, 360 (1895).

Die elektrokinetischen Erscheinungen; Kataphorese und Elektroosmose. Die meisten festen Stoffe, welche man in feiner Zerteilung in Wasser suspendiert, bewegen sich, wenn man das Wasser in ein Potentialgefälle hineinbringt, zum einen oder anderen Pol; umgekehrt verschiebt sich das Wasser gegen die festen Stoffe, wenn diese die Wand eines Kapillarrohrs oder eine poröse Masse bilden, die mit dem Wasser erfüllt ist, und wenn man nun wiederum eine elektromotorische Kraft anlegt. Seitdem diese Erscheinungen von Reuss (1809) entdeckt und von G. Wiedemann[1]) und Quincke[2]) näher studiert wurden, bezeichnet man den ersten Vorgang, die Bewegung der Teilchen im Potentialgefälle, als Kataphorese, den zweiten, die Bewegung der Flüssigkeit, als Elektroosmose. Die meisten Teilchen, die man im Wasser suspendiert, bewegen sich kataphoretisch zum positiven Pol, zur Anode, sind also selbst negativ gegen Wasser geladen; dahin gehören: Kohle, Kaolin, Glas, Schwefel, Mastix, Seide, Baumwolle, Wolle, Stärkekörner, Karminkörner, Klümpchen von Eiweiß oder Lezithin und vieles andere. Daher bewegt sich Wasser durch Diaphragmen oder sonstige poröse Formen aus diesen Stoffen elektroosmotisch umgekehrt zum negativen Pol, zur Kathode. Die quantitative Untersuchung der Vorgänge führte zu Formulierungen, welche vor allem Helmholtz gab. Nach Perrin[3]) gilt für die Geschwindigkeit der Elektroosmose, wenn v die in der Zeiteinheit übergeführte Flüssigkeitsmenge ist:

$$v = \frac{q \cdot \zeta \cdot E \cdot D}{4\pi \cdot \eta}.$$

Darin bedeutet ζ den Potentialsprung an der Grenze der festen Substanz und der Flüssigkeit, D die Dielektrizitätskonstante der Flüssigkeit, E das durch die außen angelegte elektromotorische Kraft bedingte Potentialgefälle, q den Flüssigkeitsquerschnitt und η die Konstante der inneren Reibung. Für die Geschwindigkeit der kataphoretisch bewegten Teilchen gilt die Gleichung:

$$u = \frac{\zeta \cdot E \cdot D}{4\pi \cdot \eta}.$$ [4])

---

[1]) G. Wiedemann, Poggendorfs Ann. der Physik **87**, 321 (1852).

[2]) Quincke, Poggendorfs Ann. der Physik **113**, 513 (1861).

[3]) Perrin, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **136**, 1388 und **137**, 513 (1903); Journ. de chim. phys. **2**, 601 (1904) und **3**, 50 (1905). Siehe dazu auch: Freundlich, Kapillarchemie S. 222ff.

[4]) Eine gute Zusammenfassung der elektroosmotischen und kataphoretischen Beobachtungen bis zum Jahr 1913 von v. Smoluchowski findet sich in Graetz's Handbuch der Elektrizität und des Magnetismus. Bd. 2.

Bei der experimentellen Prüfung der zweiten Gleichung ist noch folgendes zu beachten: Beobachtet man die suspendierten Teilchen wie gewöhnlich in einem allseits geschlossenen Raum zwischen Objektträger und Deckgläschen unter dem Mikroskop, so findet man, daß sie sich nicht mit überall gleicher Geschwindigkeit bewegen, sondern die Geschwindigkeit ist, wenn die Teilchen z. B. wie gewöhnlich negativ geladen sind, am größten in der Mitte der Kammertiefe, geringer gegen die Unter- und Oberfläche und kann unmittelbar an der Glasfläche sogar umgekehrt sein als in der Mitte. Dies rührt davon her, daß die Kataphorese mehr oder weniger von der entgegengesetzt gerichteten Elektroosmose überlagert wird. In der Nähe der Glasfläche subtrahieren sich Teilchenbewegung und Flüssigkeitsbewegung, in der Mitte der Kammer, wo die an den Oberflächen zur Kathode bewegte Flüssigkeit zur Anode zurückströmt, addieren sie sich. Die wahre Kataphoresegeschwindigkeit ist dann $u = {}^1/_3 u_{(0)} + {}^2/_3 u_{(1/2)}$, wenn $u_{(0)}$ und $u_{(1/2)}$ die im Abstand 0 und die in der halben Kammerhöhe beobachteten Geschwindigkeiten darstellen. oder — für die Messungen praktischer — $u = {}^3/_4 u_{(1/6)} + {}^1/_4 u_{(1/2)}$ [1].

Die zweite der Helmholtz-Perrinschen Gleichungen lehrt, und die Versuche haben es bestätigt[2], daß unter sonst gleichen Umständen, d. h. also besonders, wenn die Flüssigkeit die gleiche, und wenn der Potentialsprung an der Grenze der Teilchen und der Flüssigkeit ζ ungefähr derselbe ist, die Stoffe, unabhängig von der Größe ihrer Teilchen, alle ungefähr gleich rasch kataphoretisch bewegt werden. Der Potentialsprung suspendierter Teilchen an der Grenze gegen Wasser beträgt nun im allgemeinen einige Zentivolt, die Geschwindigkeit ist dann für $E = 1$ Volt/cm etwa 0·0002 — 0·0004 cm/sec.

Einfluß von Elektrolyten auf die Ladung der festen Stoffe. Woher rührt nun die Ladung der festen Substanzen gegen das Wasser oder gegen eine andere Flüssigkeit? Die Ladung wird für reine Flüssigkeiten und nur für diese durch die Coehnsche Regel bestimmt, nach der ein Stoff mit größerer Dielektrizitätskonstante sich positiv lädt gegen einen Stoff mit niedrigerer Dielektrizitätskonstante. Daher sind gegen reines Wasser, das die höchste Dielektrizitätskonstante besitzt, die meisten Stoffe, vor allem alle reinen organischen Lösungsmittel negativ geladen[3]. Zu diesem Einfluß gesellt sich aber der für uns weit wichtigere der elektrolytischen Dissoziation, die sich vor allem in dem Einfluß von im Wasser gelösten Elektrolyten auf die Ladung einer angrenzenden zweiten festen oder flüssigen Phase geltend macht, dann aber auch in der Abhängigkeit des Grenz-

---

[1] Siehe dazu: Ridsdale Ellis, Zeitschr. f. physik. Chem. **78**, 321 (1911); v. Smoluchowski l. c.; Svedberg u. Andersson, Kolloidztschr. **24**, 156 (1919).

[2] Burton, Philos. Mag. (6) **11**, 439 (1906).

[3] A. Coehn, Wiedemanns Ann. **64**, 217 (1898); Coehn u. Raydt, Ann. d. Physik **30**, 777 (1909).

potentials von der elektrolytischen Beschaffenheit der zweiten Phase selber. Grundlegend sind hier die Versuche von Perrin[1]): Schaltet man in eine Säule von reinem Wasser ein Diaphragma aus Karborund ein, das durch Zusammenpressen des pulverisierten Minerals erhalten ist, und schickt einen Strom hindurch, so bewegt sich das Wasser wie gewöhnlich zur Kathode. Setzt man dann etwas Alkali zum Wasser, so wird die Bewegung beschleunigt. Setzt man Säure zu, so wird die Bewegung verlangsamt; bei weiterem Zusatz kommt sie auch zum Stillstand und wird dann sogar umgekehrt, so daß die Lösung zur Anode überführt wird. Umgekehrt geht reines Wasser durch ein Diaphragma von Chromchlorid von vornherein, im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Verhalten, zur Anode, und hier kann man nun durch Lauge die Bewegung umkehren, so daß das Wasser kathodenwärts wandert, während Säure die anodische Konvektion noch verstärkt. Offenbar können also durch Lauge und Säure die Grenzpotentiale zwischen Karborund und Wasser oder Chromchlorid und Wasser — und ähnliches gilt für andere Stoffe — verstärkt und geschwächt, aufgehoben und umgedreht werden. Besonders charakteristisch ist dabei, daß die ersten kleinen Zusätze von Elektrolyt den stärksten Einfluß auf die elektrokapillaren Vorgänge ausüben. Perrin untersuchte weiter den Einfluß von Neutralsalzen auf die Grenzpotentiale bzw. auf die Elektroosmose und stieß dabei auf eine wichtige Regel, deren Analogon in der Kolloidchemie schon längst entdeckt war (siehe Kap. 5), nämlich daß, wenn die Diaphragmasubstanz positiv gegen das Wasser geladen ist, hauptsächlich die Anionen der Salze ladungsändernd, nämlich ladungsvermindernd wirken, und zwar umsomehr, je höher ihre Wertigkeit, während, wenn das Diaphragma negativ gegen Wasser geladen ist, hauptsächlich die Kationen entladend wirken, ebenfalls nach Maß ihrer Wertigkeit. Zur Illustrierung dieser Wertigkeitsregel dienen etwa folgende Werte, die von Freundlich[2]) aus Angaben von Perrin extrapoliert sind, und die Konzentrationen (in Millimol per Liter) von verschiedenen Elektrolyten angeben, welche nötig sind, um die elektroosmotische Überführung gerade auf die Hälfte herabzusetzen:

Karborund	$NaBr$	0·05	Chromchlorid	KBr	0·06
(in schw. alkal. Lösung)	$Ba(NO_3)_2$	0·002	(in schw. saurer Lösung)	$MgSO_4$	0·001
	$La(NO_3)_3$	0·0001		$K_3Fe(CN)_6$	0·0001

[1]) Perrin, loc. cit. Siehe ferner: Larguier des Bancels, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **149**, 316 (1909); Barratt u. Harris, Zeitschr. f. Elektrochemie **18**, 221 (1912); Gyemant, Kolloidzeitschr. **28**, 103 (1921).

[2]) Freundlich, Kapillarchemie 1909, S. 238.

Hält man diese Versuche mit den zuerst genannten über den Einfluß von Laugen und Säuren zusammen, so kommt man zu dem Schluß, daß die Säurewirkung hauptsächlich $H^{\cdot}$-Wirkung und die Laugenwirkung OH'-Wirkung ist.

Das Gegenstück zu diesen elektroosmotischen Experimenten sind die Untersuchungen über den Einfluß der Elektrolyte auf die Kataphorese. Wie bereits gesagt, wandern die meisten Suspensionen in Wasser im Potentialgefälle zur Anode. Es gelingt nun leicht, viele dieser Teilchen, wie z. B. Kohle- oder Karminkörnchen, Ölkügelchen, Klümpchen von Eiweiß oder Lezithin, nicht bloß zu entladen, sondern sie auch durch ein wenig Säure umzuladen, so daß sie zur Kathode gehen; ebenso leicht kann man sie durch ein wenig der dreiwertigen Kationen $Al^{\cdots}$ und $Fe^{\cdots}$ positiv machen[1]). Burton[2]) verfolgte den Prozeß der Umladung an Silberteilchen genauer, indem er die Wanderungsgeschwindigkeiten der Teilchen nach verschieden großen $Al^{\cdots}$-Zusätzen maß; er erhielt folgende Werte:

$Al_2(SO_4)_3$ Millimol pro Liter	Wanderungsgeschwindigkeit (10^5. cm/sec)
0	— 22·4
0·0052	— 7·2
0·0140	+ 5·9
0·0284	+ 13·8

Noch eine dritte Kategorie von Versuchen kann den Einfluß von Elektrolyten auf den Potentialsprung zwischen fester Substanz und Wasser demonstrieren. Wie nämlich durch einen durchgeschickten Strom die suspendierten Teilchen im Wasser in Bewegung versetzt werden, so tritt umgekehrt Strom auf, wenn die Teilchen durch eine äußere Kraft, z. B. die Schwerkraft in Bewegung versetzt werden, und dieser Strom durch fallende Teilchen kann nach Größe und Richtung durch Elektrolytzusätze variiert werden. Freundlich und Mäkelt[3]) ließen z. B. durch eine mit 0·1-norm. $AgNO_3$ gefüllte Röhre Silberpulver fallen, die Röhre war an den Enden durch Silberbleche verschlossen, von denen aus zu einem Galvanometer abgeleitet wurde; je nachdem nun kleine Mengen Säure oder Lauge oder andere Elektrolyte zu der Lösung zugesetzt wurden, wurden Ströme verschiedener Richtung angezeigt.

[1]) Höber, Pflügers Arch. **101,** 607 (1904); **102,** 196 (1904); Whitney und Blake, Journ. Americ. Chem. Soc. **26,** 1339 (1904); Billiter, Ann. d. Physik (4) **11,** 902 (1903); Powis, Zeitschr. f. physik. Chem. **89,** 91 (1914).

[2]) Burton, Philos. Magaz. (6) **12,** 472 (1906).

[3]) Freundlich und Mäkelt, Zeitschr. f. Elektrochem. **15,** 161 (1909). Siehe auch Billiter, loc. cit.; ferner Zeitschr. f. physik. Chemie **48,** 545 (1904) und Zeitschr. f. Elektrochem. **14,** 624 (1908).

Endlich viertens tritt ein Strom auch dann auf, wenn Wasser durch eine Kapillare, etwa aus Glas oder Quarz, hindurchgedrückt wird, und auch dieser „Strömungsstrom" kann nach Größe und Richtung durch Auflösen von Elektrolyten in dem Wasser variiert werden[1]).

Die Ladung der festen Stoffe als Folge von Adsorption; Adsorptionspotentiale. Sucht man nun für diese Versuche eine Erklärung, so befriedigt am meisten die Auffassung von Freundlich, nach der die Änderungen der Grenzpotentiale bei der Berührung von festen Stoffen oder Flüssigkeiten mit Elektrolytlösungen von der ungleichen Adsorption der Kationen und Anionen der Elektrolyte herrühren. Daß in Wirklichkeit die Ionen in verschiedenem Grade adsorbiert werden können, ist prinzipiell eigentlich eine Selbstverständlichkeit. Das Besondere liegt hier nur darin, daß, wenn aus der Lösung eines Elektrolyten das eine Ion stärker adsorbiert wird, als das andere begleitende, ein Potentialunterschied zwischen Adsorbens und Lösung entstehen muß; das adsorbierbarere Ion muß dem Adsorbens gerade so seine Ladung erteilen, wie das beweglichere, bei der Diffusion vorauseilende Ion der verdünnteren Lösung seine Ladung erteilt (S. 62). Wir haben nun früher (s. S. 173) erfahren, daß sich auf chemischem Wege nachweisen läßt, daß die Elektrolyte im allgemeinen in zweierlei Form adsorbiert werden, durch Äquivalent- und durch Austauschadsorption. Die hier in Frage gezogene weitere Form der Adsorption, die auch als Aufladungsadsorption bezeichnet wird, entzieht sich aber dem analytischem Nachweis. Nämlich wenn Kation und Anion eines Elektrolyten verschieden adsorbierbar sind, so kann zwar eine der beiden Ionenarten vom Adsorbens wohl stärker aufgenommen werden, aber wegen der starken elektrostatischen Zugkräfte, die sofort bei der geringfügigsten Trennung von Kation und Anion auftreten, doch nur in einem so geringen Überschuß, daß er weit unterhalb der Grenze der Feststellbarkeit auf chemischem Wege bleibt. Der Nachweis gelingt aber auf elektrischem Wege, da schon an winzigen Stoffmengen bedeutende Elektrizitätsmengen haften (s. S. 62); das bei der Adsorption bevorzugte Ion ändert eben in merklichem Maß den Ladungszustand des Adsorbens.

Für diese Auffassung der Grenzpotentialänderungen durch Elektrolyte wurde von Freundlich vor allem folgendes geltend gemacht: Nach den Versuchen von Perrin u. a. sind unter den binären anorganischen Elektrolyten die Laugen und Säuren viel wirksamer als die

[1]) Siehe dazu: Cameron u. Grumbach, Philos. Magaz. (6) **18**, 586 (1909); Kruyt, Kolloidzeitschr. **22**, 81 (1918).

anorganischen Neutralsalze. Damit stimmt überein, daß sowohl nach den Messungen von Röntgen und Schneider die Säuren und Laugen gegen Luft oberflächenaktiver sind als die Salze (s. S. 168), als auch daß nach Rona und Michaelis bei der Äquivalentadsorption der anorganischen Elektrolyte an Kohle die Säuren und Laugen voranstehen (s. S. 175).

Wir sahen ferner, daß die Ionen je nach ihrer Wertigkeit verschieden stark die elektrokinetischen Vorgänge zu beeinflussen vermögen; ein dreiwertiges Kation ist wirksamer, als ein zweiwertiges, und dieses wieder wirksamer, als ein einwertiges. Nachzutragen wäre noch, daß die Wirksamkeiten, gemessen z. B. an den reziproken Werten der Konzentrationen, welche die Grenzpotentiale um einen bestimmten Betrag zu ändern vermögen, sich nicht etwa einfach wie die Wertigkeiten, also wie 1:2:3 verhalten, sondern sich viel stärker voneinander unterscheiden, und daß namentlich die ein- und zweiwertigen außerordentlich an Wirksamkeit differieren. Dies zeigen besonders gut die Versuche von Ridsdale Ellis[1]), in denen der Einfluß von Elektrolytzusätzen auf das Kontaktpotential von Öltropfen gegen Wasser gemessen wurde (Genaueres siehe S. 233). Die Öltröpfchen sind in reinem Wasser negativ geladen und waren bei folgenden Elektrolytkonzentrationen eben entladen:

$AlCl_3$	0·00026	$Al_2(SO_4)_3$	0·00135
$CuCl_2$	0·0089	$CuSO_4$	0·040
$NaCl$	0·40		

(siehe auch S. 231). Gerade diese Verhältnisse läßt aber die Adsorptionsauffassung nach Freundlich[2]) erwarten. Angenommen, die Adsorptionsisotherme stimme für die drei Leichtmetallkationen $NH_4^{\cdot}$, $UO_2^{\cdot\cdot}$ und $Al^{\cdot\cdot\cdot}$ bei äquimolarer Konzentration der Lösungen überein, was ziemlich genau den Tatsachen zu entsprechen scheint, und sie sei durch die Kurve der Abb. 31 dargestellt. Diejenige Zahl von einwertigen Kationen, welche adsorbiert werden müssen, um die Ladung des Adsorbens um den Betrag x zu vermindern, sei nun durch die Ordinate $1\,1'$ dargestellt; dann muß von zweiwertigen Kationen eine Anzahl adsorbiert werden, welche der Ordinate $2\,2'$ entspricht, die halb so lang ist, als $1\,1'$, damit die Ladung wiederum um den Betrag x vermindert wird, und entsprechend muß von dreiwertigen Kationen eine durch die

[1]) Ridsdale Ellis (unter Donnan), Zeitschr. f. physik. Chemie **80**, 597 (1912).

[2]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 385 (1910); Freundlich und Schucht, ebenda **85**, 641 (1913). Siehe ferner Kruyt l. c.

Ordinate $33' = {}^1/_3\ 11'$ angegebene Zahl aufgenommen werden. Damit diese Mengen aber wirklich adsorbiert werden können, müssen, wie die Abbildung lehrt, die Ionen in der Lösung in Konzentrationen vorhanden sein, welche den Abszissenabschnitten 1, 2 und 3 entsprechen. Man sieht, daß diese Abschnitte sich keineswegs wie die Wertigkeiten, also wie $1 : {}^1/_2 : {}^1/_3$ verhalten, sondern eher die faktischen Verhältnisse widerspiegeln. Hinzuzunehmen ist für die Beurteilung der Wertigkeitsregel nur noch, daß die zwei- und dreiwertigen Kationen vielfach Schwermetallkationen und als solche leichter zu adsorbieren sind, als die Leichtmetallkationen (siehe S. 175). Mutatis mutandis gilt das hier Gesagte auch für die Anionen.

Abb. 31.

Weiter ist zugunsten der Theorie der Adsorptionspotentiale darauf zurückzuverweisen (S. 188), daß gleich durch die ersten kleinen Elektrolytzusätze die Ladung am stärksten geändert wird; dies stimmt damit überein, daß ja auch, wie die Kurve der Adsorptionsisotherme lehrt, bei kleinen Konzentrationen die Adsorption relativ viel stärker ist, als bei großen (S. 163).

Endlich hat v. Elissafoff[1]) in elektroosmotischen Versuchen unter anderem gefunden, daß der Grenzpotentialsprung gegen Glas oder Quarz auch durch manche organische Salze, wie das Morphinhydrochlorid und den basischen Farbstoff Neufuchsin stark verkleinert wird, was mit der Größe ihrer chemisch nachweisbaren Adsorption gut übereinstimmt.

Wir dürfen uns nach all dem die Struktur der Phasengrenze, an der der Adsorptionspotentialsprung gelegen ist, und die Vorgänge an ihr folgendermaßen vorstellen: die unmittelbar an die Oberfläche der zweiten Phase angrenzende Schicht der wässerigen Lösung wird durch Adhäsionskräfte unverschieblich festgehalten. Gegen diese Schicht verschiebt sich bei der Elektroosmose durch die tangential wirkende elektromotorische Kraft die übrige Lösung. Als Ausdruck dessen sehen wir in den Gleichungen auf S. 186 die Reibungskonstante η vorkommen. Der Adsorptionspotentialsprung liegt zwischen der fest haftenden Schicht und der freien Flüssigkeit; hier findet sich also eine Helmholtzsche Doppelschicht (siehe S. 62), deren eine Lage von dem in die adhä-

[1]) v. Elissafoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **79**, 385 (1912).

rierende Zone hinein adsorbierten Ion, deren andere Lage von dem in der freien Flüssigkeit zurückbleibenden Ion gebildet wird. Bei der Elektroosmose durch eine Kapillare „zieht also der elektrische Strom die Flüssigkeit gleichsam an der Haut mit“ (v. Smoluchowski).

Die Natur der Ladung des Adsorbens. Wir haben erfahren, daß es elektropositive und elektronegative Adsorbentien gibt, und daß sich diese Gegensätzlichkeit, abgesehen von ihrem elektrokinetischen Verhalten, in reinem Wasser vor allem darin charakteristisch äußert, daß die ersteren von den Anionen nach Maßgabe ihrer Wertigkeit, die letzteren von den Kationen nach deren Wertigkeit ihrer ursprünglichen Ladung beraubt werden können. Von der Herkunft dieser Ladung war aber bisher noch fast gar nicht die Rede. Wie gesagt, sind die meisten Adsorbentien gegenüber Wasser negativ, von positiven wurde nur das Chromchlorid erwähnt (siehe S. 188). Positiv sind aber auch Aluminiumhydroxyd, Eisenhydroxyd, Cerioxyd und andere Metalloxyde, also Stoffe basischen Charakters. Demgegenüber sind unlösliche Stoffe mit Säureeigenschaften negativ, z. B. Kieselsäure, Tannin, Karmin, Mastix, Molybdänblau. Dies legt eine chemische Deutung der Ladung nahe: die genannten Stoffe sind nicht absolut unlöslich, sondern ein wenig löst sich von der festen Phase ab und unterliegt der elektrolytischen Dissoziation; das eine komplexe oder kolloidale Ion bleibt dann weiterhin an der Grenzfläche adsorbiert, während das andere, $H^{\cdot}$ oder OH', die „Außenfläche“ der elektrischen Doppelschicht bildet[1]).

Auf diese Weise können aber nicht alle Ladungen gedeutet werden; es bleibt z. B. unklar, warum Nichtelektrolyte, wie Zellulose, Agar und Kollodium negativ sind; auch Kohle ist meistens schwach negativ. Hierfür könnte in Betracht kommen, daß erstens elektrolytische Beimengungen oft außerordentlich fest haften; von der Kohle erfuhren wir z. B. (S. 174), daß die Beimengungen durch Waschen mit Wasser an sich nicht zu entfernen sind, daß sie aber bei der Austauschadsorption durch adsorbierbarere Ionen herausgedrängt werden können. In solchen Fällen könnte dann die negative Ladung von einem stärkeren Festhalten der Anionen herrühren. Zweitens sei an die Coehnsche Regel erinnert (siehe S. 187), nach der Stoffe mit niedrigerer Dielektrizitätskonstante sich negativ laden gegen Stoffe mit höherer Dielektrizitätskonstante. Drittens könnten selbst die genannten Stoffe vielleicht bis zu einem gewissen Maß als Elektrolyte angesehen werden, die kolloiden Kohlenhydrate durch ihren reichlichen Gehalt an negativierenden alkoholischen OH-Gruppen als Säuren (siehe dazu S. 73), desgleichen Kollodium durch seine NO_2-Gruppen. Viertens ist auch die Vermutung geäußert worden[2]), die negative Ladung sei durch den Elektronenring der in der Grenzfläche gelegenen Atome bedingt.

Unterschiede der Ionenadsorption bei verschiedenen Adsorbentien. Die Beziehungen zwischen dieser elektrischen Ladung des Adsorbens und der Ladung der in Lösung befindlichen Ionen äußern sich nun nicht bloß in Änderungen der elektrokinetischen Vorgänge, sondern sie können sich auch chemisch dokumentieren. Wir stießen in diesem

---

1) Siehe hierzu: Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **67**, 63 (1895) u. **71**, 568 (1897); Knoblauch, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 225 (1901).

2) J. Frenkel, Philos. Mag. (6) **33**, 297 (1917).

Ordinate $33' = \frac{1}{3}\, 11'$ angegebene Zahl aufgenommen werden. Damit diese Mengen aber wirklich adsorbiert werden können, müssen, wie die Abbildung lehrt, die Ionen in der Lösung in Konzentrationen vorhanden sein, welche den Abszissenabschnitten 1, 2 und 3 entsprechen. Man sieht, daß diese Abschnitte sich keineswegs wie die Wertigkeiten, also wie $1 : \frac{1}{2} : \frac{1}{3}$ verhalten, sondern eher die faktischen Verhältnisse widerspiegeln. Hinzuzunehmen ist für die Beurteilung der Wertigkeitsregel nur noch, daß die zwei- und dreiwertigen Kationen vielfach Schwermetallkationen und als solche leichter zu adsorbieren sind, als die Leichtmetallkationen (siehe S. 175). Mutatis mutandis gilt das hier Gesagte auch für die Anionen.

Abb. 31.

Weiter ist zugunsten der Theorie der Adsorptionspotentiale darauf zurückzuverweisen (S. 188), daß gleich durch die ersten kleinen Elektrolytzusätze die Ladung am stärksten geändert wird; dies stimmt damit überein, daß ja auch, wie die Kurve der Adsorptionsisotherme lehrt, bei kleinen Konzentrationen die Adsorption relativ viel stärker ist, als bei großen (S. 163).

Endlich hat v. Elissafoff[1]) in elektroosmotischen Versuchen unter anderem gefunden, daß der Grenzpotentialsprung gegen Glas oder Quarz auch durch manche organische Salze, wie das Morphinhydrochlorid und den basischen Farbstoff Neufuchsin stark verkleinert wird, was mit der Größe ihrer chemisch nachweisbaren Adsorption gut übereinstimmt.

Wir dürfen uns nach all dem die Struktur der Phasengrenze, an der der Adsorptionspotentialsprung gelegen ist, und die Vorgänge an ihr folgendermaßen vorstellen: die unmittelbar an die Oberfläche der zweiten Phase angrenzende Schicht der wässerigen Lösung wird durch Adhäsionskräfte unverschieblich festgehalten. Gegen diese Schicht verschiebt sich bei der Elektroosmose durch die tangential wirkende elektromotorische Kraft die übrige Lösung. Als Ausdruck dessen sehen wir in den Gleichungen auf S. 186 die Reibungskonstante η vorkommen. Der Adsorptionspotentialsprung liegt zwischen der fest haftenden Schicht und der freien Flüssigkeit; hier findet sich also eine Helmholtzsche Doppelschicht (siehe S. 62), deren eine Lage von dem in die adhä-

---

[1]) v. Elissafoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **79**, 385 (1912).

rierende Zone hinein adsorbierten Ion, deren andere Lage von dem in der freien Flüssigkeit zurückbleibenden Ion gebildet wird. Bei der Elektroosmose durch eine Kapillare „zieht also der elektrische Strom die Flüssigkeit gleichsam an der Haut mit“ (v. Smoluchowski).

Die Natur der Ladung des Adsorbens. Wir haben erfahren, daß es elektropositive und elektronegative Adsorbentien gibt, und daß sich diese Gegensätzlichkeit, abgesehen von ihrem elektrokinetischen Verhalten, in reinem Wasser vor allem darin charakteristisch äußert, daß die ersteren von den Anionen nach Maßgabe ihrer Wertigkeit, die letzteren von den Kationen nach deren Wertigkeit ihrer ursprünglichen Ladung beraubt werden können. Von der Herkunft dieser Ladung war aber bisher noch fast gar nicht die Rede. Wie gesagt, sind die meisten Adsorbentien gegenüber Wasser negativ, von positiven wurde nur das Chromchlorid erwähnt (siehe S. 188). Positiv sind aber auch Aluminiumhydroxyd, Eisenhydroxyd, Cerioxyd und andere Metalloxyde, also Stoffe basischen Charakters. Demgegenüber sind unlösliche Stoffe mit Säureeigenschaften negativ, z. B. Kieselsäure, Tannin, Karmin, Mastix, Molybdänblau. Dies legt eine chemische Deutung der Ladung nahe: die genannten Stoffe sind nicht absolut unlöslich, sondern ein wenig löst sich von der festen Phase ab und unterliegt der elektrolytischen Dissoziation; das eine komplexe oder kolloidale Ion bleibt dann weiterhin an der Grenzfläche adsorbiert, während das andere, $H^{\cdot}$ oder OH', die „Außenfläche“ der elektrischen Doppelschicht bildet[1].

Auf diese Weise können aber nicht alle Ladungen gedeutet werden; es bleibt z. B. unklar, warum Nichtelektrolyte, wie Zellulose, Agar und Kollodium negativ sind; auch Kohle ist meistens schwach negativ. Hierfür könnte in Betracht kommen, daß erstens elektrolytische Beimengungen oft außerordentlich fest haften; von der Kohle erfuhren wir z. B. (S. 174), daß die Beimengungen durch Waschen mit Wasser an sich nicht zu entfernen sind, daß sie aber bei der Austauschadsorption durch adsorbierbarere Ionen herausgedrängt werden können. In solchen Fällen könnte dann die negative Ladung von einem stärkeren Festhalten der Anionen herrühren. Zweitens sei an die Coehnsche Regel erinnert (siehe S. 187), nach der Stoffe mit niedrigerer Dielektrizitätskonstante sich negativ laden gegen Stoffe mit höherer Dielektrizitätskonstante. Drittens könnten selbst die genannten Stoffe vielleicht bis zu einem gewissen Maß als Elektrolyte angesehen werden, die kolloiden Kohlenhydrate durch ihren reichlichen Gehalt an negativierenden alkoholischen OH-Gruppen als Säuren (siehe dazu S. 73), desgleichen Kollodium durch seine NO_2-Gruppen. Viertens ist auch die Vermutung geäußert worden[2], die negative Ladung sei durch den Elektronenring der in der Grenzfläche gelegenen Atome bedingt.

Unterschiede der Ionenadsorption bei verschiedenen Adsorbentien. Die Beziehungen zwischen dieser elektrischen Ladung des Adsorbens und der Ladung der in Lösung befindlichen Ionen äußern sich nun nicht bloß in Änderungen der elektrokinetischen Vorgänge, sondern sie können sich auch chemisch dokumentieren. Wir stießen in diesem

[1] Siehe hierzu: Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **67**, 63 (1895) u. **71**, 568 (1897); Knoblauch, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 225 (1901).

[2] J. Frenkel, Philos. Mag. (6) **33**, 297 (1917).

Kapitel sogar zu allererst auf die Bedeutung der elektrischen Ladungen durch chemische Messungen der Adsorption, nämlich durch die Feststellung, daß gewisse Adsorbentien basische und andere Säurefarbstoffe bevorzugen (siehe S. 175), wobei die ersteren negativ, die letzteren positiv geladen sind. Wir können diese Feststellung hier noch durch folgende Angaben ergänzen: nach Pelet-Jolivet und Andersen[1]) wird der negative Säurefarbstoff Kristallponceau von der negativen Wolle wenig aufgenommen; sobald man aber Säure hinzusetzt und dadurch der Wolle eine positive Ladung erteilt, wird der Farbstoff in starkem Maße adsorbiert; setzt man dagegen Alkali hinzu, so wird die Adsorption durch noch stärkere Negativierung der Wolle fast gleich Null. Gerade das Umgekehrte gilt für den positiven basischen Farbstoff Methylenblau: Lauge aktiviert die Färbbarkeit von Wolle, Säure verschlechtert sie. Wie Säure wirken auch Salze mit mehrwertigem Kation, z. B. Bariumchlorid, wie Lauge wirken Salze mit mehrwertigem Anion, z. B. Natriumsulfat oder sekundäres Natriumphosphat. Allerdings handelt es sich dabei nicht um ein Färbungsgesetz. Das unter dem Namen Bolus bekannte Aluminiumsilikat ebenso wie Kaolin und Mastix adsorbieren zwar entsprechend ihrer negativen Ladung nur basische Farbstoffe und keine Säurefarbstoffe, aber die positive Tonerde nimmt außer Säurefarbstoffen auch manche Farbbasen (wie Chrysoidin oder Malachitgrün) reichlich auf (Freundlich und Poser)[2]). Dies ist wohl so zu erklären, daß bei den Ionen nicht bloß die elektrischen Anziehungs- bzw. Abstoßungskräfte über die Fixierung an das Adsorbens entscheiden, sondern außerdem auch noch die anders gearteten Adsorptionskräfte, die bei den Nichtelektrolyten ausschließlich die Aufnahme bewirken. Daher kann ein negatives Adsorbens, wie Karborund, nicht bloß durch die leicht adsorbierbaren *H*-Ionen einer Säure entladen, sondern auch durch die leicht adsorbierbaren *OH*-Ionen einer Lauge noch stärker aufgeladen werden (siehe S. 188). Es ist sogar anscheinend recht häufig, daß Elektrolyte, welche in größerer Konzentration ein Adsorbens entladen, in kleiner Konzentration die Aufladung erhöhen; dies gilt z. B. für den

[1]) Pelet-Jolivet (u. Andersen), Kolloidzeitschr. **2**, 83 (1907) u. **2**, 225 (1908). Ferner: Hofmeister, Arch. f. exper. Pathol. **28**, 210 (1891); Spiro, Über physik. u. physiol. Selektion. Straßburg 1897; Bethe, Hofmeisters Beitr. **6**, 399 (1905); Bethe u. Toropoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **88**, 686 (1914); T. Hamburger, (unter Höber) ebenda **92**, 385 (1917).

[2]) Freundlich u. Poser, Kolloidchem. Beihefte **6**, 297 (1915); ferner T. Hamburger, l. c.

Einfluß von *KCl*, $BaCl_2$, *p*-Chloranilinhydrochlorid und *HCl*, also auch von Salzen mit relativ gut adsorbierbarem Kation auf die Wand von Glaskapillaren [nach Kruyt[1]], für den Einfluß von *KCl* auf suspendierte Öltröpfchen [nach Powis[2]] und für den Einfluß zahlreicher Neutralsalze auf gelatinierte Kollodiummembranen [nach J. Loeb[3]].

Dies letztere wird durch die Abb. 32 illustriert. Es handelt sich um eine Versuchsreihe über die verschiedene Größe der elektroosmotischen Bewegung, in der zu beiden Seiten der Membran jedesmal die gleiche Elektrolytlösung vorhanden war. Die Logarithmen der verwendeten verschiedenen Konzentrationen sind auf der Abszisse, die in 15′ kathodenwärts transportierten Flüssigkeitsmengen auf der Ordinate abgetragen.

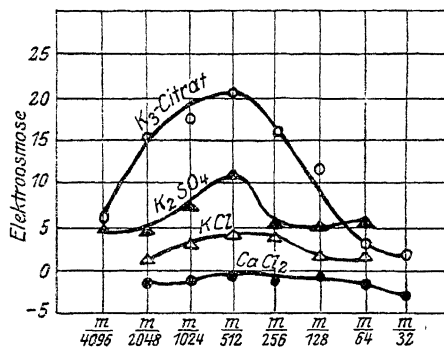



Abb. 32.

Man sieht, daß die verschiedenen Salze den elektroosmotischen Transport etwa bis zu der Konzentration *m*/512 steigern, und daß dann ein Wendepunkt erreicht wird, von dem ab die Elektroosmose wieder sinkt. Man könnte meinen, dies rühre davon her, daß oberhalb *m*/512 die Leitfähigkeit der Lösungen so groß wird, daß der Spannungsabfall pro cm, auf den es für die Größe der elektroosmotischen Bewegung der Flüssigkeitsfäden in den „Membranporen" ankommt, nicht mehr ausreicht; denn es ist bekannt, daß die Elektroosmose nur bei kleinen Leitfähigkeiten zustande kommt. Gegen diese Deutung spricht aber der sehr charakteristisch verschiedene Einfluß der verschiedenen Salze. Nämlich das Citrat mit seinem dreiwertigen Anion bewirkt den stärksten Elektroosmoseanstieg parallel mit der Konzentrationssteigerung, $CaCl_2$ mit seinem zweiwertigen Kation den geringsten. Das Citratanion lädt offenbar die negative Membransubstanz am stärksten negativ auf, bis es oberhalb *m*/512 zu entladen beginnt, während bei $CaCl_2$ die relativ schwach aufladende Wirkung des *Cl′* von vornherein durch die entgegengesetzte Wirkung des $Ca^{\cdot\cdot}$ fast kompensiert wird. Das Zustandekommen des Wendepunktes ist wohl so zu erklären, daß, wenn die Aufladung der Membransubstanz durch das zwar gleich geladene,

[1]) Kruyt, Kolloidzeitschr. **22**, 81 (1918).
[2]) Powis, Zeitschr. f. physik. Chemie **89**, 91 (1914).
[3]) Siehe besonders J. Loeb, Journ. of gen. physiol. **2**, 387 u. 563 (1920).

aber adsorbierbarere Anion ein gewisses Maß erreicht hat, der elektrostatische Zug auf das entgegengesetzt geladene Ion zum Überwiegen kommt.

Abb. 33 gibt eine entsprechende Versuchsreihe wieder, in der die Salzlösungen zu beiden Seiten der Membran bis zu einer $H^{\cdot}$-Konzentration von 10^{-3} angesäuert sind; infolgedessen führt die Membransubstanz diesmal positive Ladung; die Ordinatenwerte bedeuten dementsprechend Elektroosmosen zur Anode. Der Einfluß der Ionenwertigkeit auf den Verlauf von Aufladung und Entladung der Membran ist wiederum deutlich.

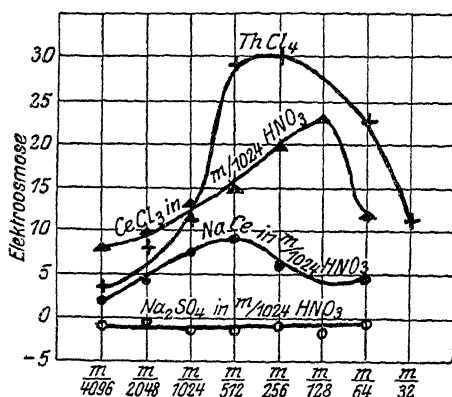



Abb. 33.

An diese verschiedenen Beobachtungen werden wir bei der Erörterung des „anomalen osmotischen Druckes“ und der „Peptisierung“ der Kolloide wieder anzuknüpfen haben.

Die besonderen Adsorptionsaffinitäten zwischen Adsorbens und Adsorbendum machen sich auch dann bemerkbar, wenn wir verschiedene gleichsinnig geladene Adsorbentien in ihrem Verhalten zu den Salzen mit den elektrokinetischen Methoden miteinander vergleichen. Wir finden dann Unterschiede, die eine einfache physikalische Erklärung hier ebensowenig wahrscheinlich machen, wie früher in dem analogen Fall der Adsorption von Nichtelektrolyten durch verschiedene Substanzen (s. S. 170). Vergleichen wir die negativen Adsorbentien mit einander, so zeigt sich z. B., daß manche, wie Kohle, Lezithin, Eiweiß, Seide, Gelatine, als Diaphragmen oder in Form von suspendierten Teilchen sowohl von $H^{\cdot}$ wie von dreiwertigen Kationen ($Al^{\cdot\cdot\cdot}$ $Ce^{\cdot\cdot\cdot}$) leicht umgeladen werden können, während dies bei Kollodium, Agar, Pergamentpapier, Baumwolle nicht oder nur bei sehr hohen Konzentrationen des umladenden Elektrolyten gelingt[1]. Man kann aber auch diese leicht umladbar machen, wenn man sie in eines der von Natur gut umzuladenden Adsorbentien einhüllt, wie es etwa mit gelöstem Eiweiß oder gelöster Gelatine gelingt, wobei diese

[1] Larguier des Bancels, Compt. rend. de l'Acad. **149**, 316 (1909); Barratt u. Harris, Zeitschr. f. Elektrochem. **18**, 221 (1912); Bethe u. Toropoff, Zeitschr. f. physik. Chem. **88**, 686 (1914) und **89**, 597 (1915); Gyemant, Kolloidzeitschr. **28**, 103 (1921); Heesch (unter Höber), Pflügers Arch. **190**, 198 (1921).

Stoffe dann offenbar Schutzkolloidfunktion (s. S. 180) ausüben[1]. Die folgende Tabelle zeigt die Wirkung auf Zellulose nach Heesch in folgender Weise: fein zerzupfte und zunächst gut mit Wasser ausgewaschene Filtrierpapierteilchen werden in verschieden konzentrierten Lanthannitrat-Lösungen der Kataphorese unterworfen, nachdem sie in Lösungen von Albumin, Lezithin, Gelatine, Pepton, Gummi oder Agar suspendiert und daraus auszentrifugiert worden waren; es wird diejenige $La^{\cdot\cdot\cdot}$-Konzentration aufgesucht, welche die negative Ladung eben aufhebt oder in eine positive verkehrt:

mol. $La(NO_3)_3$	ohne Zusatz	Kataphorese von Zellulose					
		Albumin	Lezithin	Gelatine	Pepton	Gummi	Agar
0	—	—	—	—	—	—	—
0·0004	—	—	—	—	—	—	—
0·001	—	±	—	±	—	—	—
0·0013	—	+	±	+	—	—	—
0·002	—	+	+	+	±	—	—
0·004	—	+	+	+	+	—	—
0·01	+	+	+	+	+	—	—
0·1	+	+	+	+	+	+	—

Die Tabelle lehrt, daß Albumin, Lezithin, Gelatine und Pepton die Zellulosefasern für *La*-Ionen „sensibilisieren", während die Umhüllung mit den kaum umladbaren Gummi und Agar sie sogar noch unempfindlicher für den *La*-Angriff macht. Es gibt aber auch Agentien, mit denen auch die für gewöhnlich schwer umladbaren elektronegativen Stoffe schon in kleiner Konzentration leicht umgeladen werden können; solche Agentien sind die basischen Farbstoffe und vor allem Protamin- und Histonsalze (Heesch). Klupeinsulfat macht z. B. Stärke und Zellulose schon in $^1/_{32}$ bis $^1/_{16}$ % (= ungefähr 1/1500 bis 1/3000 molar) positiv. Das ist wohl so zu verstehen, daß in diesen Stoffen die Eigenschaften von gut adsorbierbaren Kationen und umhüllenden hydrophilen Kolloiden mit einander vereinigt sind.

Auf die physiologische Bedeutung dieser Umladungserscheinungen werden wir später zu sprechen kommen.

Elektrokinetisches und thermodynamisches Potential. Es erübrigt nun noch, die Adsorptionspotentiale anderen Grenzflächenpotentialen gegenüberzustellen, ähnlich wie wir die Adsorption von der Absorption und von den chemischen Reaktionen in heterogenen Systemen abgrenzen mußten (s. S. 181 ff.). Es sind nämlich noch verschiedene Bedingungen vorstellbar, unter denen es zur Doppelschichtbildung an der Phasengrenze kommen muß. Erstens kann ein in der wässerigen Phase gelöster Elektrolyt dadurch, daß seine undissoziierten Moleküle, seine Anionen

[1]) Siehe: J. Loeb, Journ. of gen. physiol. **2**, 255, 387, 563 (1920); Heesch, loc. cit.

und Kationen spezifisch verschieden in der zweiten Phase löslich sind, den Anlaß zur Bildung eines Potentialsprungs geben, den man zweckmäßig als Absorptions- oder Verteilungspotential bezeichnen kann. Nämlich sobald die Löslichkeiten für Kation und Anion nicht gleich groß sind, muß an der Grenze ein Potentialsprung auftreten, das Ion mit relativ größerer Löslichkeit im Adsorbens muß diesem seine Ladung erteilen. Auch hier kann es wieder selbst bei sehr verschiedener relativer Löslichkeit der Ionen nicht zu einem merklichen Überschuß des einen Ions im Adsorbens kommen, weil die auftretenden elektrostatischen Kräfte sich der Trennung der Ionen widersetzen (Nernst)[1]. An solche Verteilungspotentiale ist nicht bloß bei Suspensionen von Flüssigkeit in Flüssigkeit zu denken, sondern auch bei Suspensionen fester Stoffe, wenn diese das Medium für die Bildung einer festen Lösung (s. S. 181 und S. 183) abgeben. Umgekehrt kann dann auch bei Abwesenheit eines Elektrolyten in der wässerigen Phase ein Verteilungspotential dadurch zustandekommen, daß die Substanz der zweiten Phase an sich einer Elektrolytlösung ähnelt, aus der heraus sich die Ionen in verschiedenem Maß auf die wässerige Phase zu verteilen streben; jeder feste Elektrolyt besitzt nämlich ein deutliches, wenn auch meist nur sehr geringes Leitvermögen, er repräsentiert also eine feste Lösung, in der seine eigene Substanz in Ionenform und in Sättigungskonzentration enthalten ist.

Nahe verwandt mit dieser Art der Grenzpotentialbildung ist die Bildung der Lösungspotentiale, deren wichtigsten Typ wir in den Elektrodenpotentialen bereits (s. S. 106) kennen gelernt haben. Wird ein Metall in Wasser getaucht, so kommt es ja nach Nernst dadurch zu einem Potentialsprung an der Grenze von Metall und Wasser, daß das Metall eine elektrolytische Lösungstension entwickelt, d. h. ein Bestreben, Metallteilchen in Form von Ionen in Lösung zu senden; nur wird es darin wieder durch das Auftreten eines starken elektrostatischen Zuges behindert, sobald die ersten geladenen Teilchen sich abgelöst haben. Dieser sich ausbildende elektrostatische Zug, diese Potentialdifferenz zwischen Metall und Lösung muß umso größer sein, je größer die Lösungstension des Metalls ist. Aber auch jeder Elektrolyt hat seine Lösungstension[2] oder vielmehr: er hat mindestens drei Lösungstensionen, da von ihm aus undissoziierte Moleküle, Kationen und Anionen in Lösung gehen. Sehen wir von den erstgenannten ab, so wird im Gleichgewichtszustand, d. h. wenn der Elektrolyt als Bodenkörper mit seiner gesättigten Lösung in Berührung ist, dann eine elektromotorische Kraft an der Grenze der festen und der flüssigen Phase auftreten müssen, wenn die Lösungstension eines der beiden Ionen überwiegt, und dies wird in den meisten Fällen zutreffen. Die verschiedene Lösungstendenz der beiden Ionen wird sich dann aber wieder aus elektrostatischen Gründen nicht darin äußern, daß die Konzentration des einen Ions in Lösung meßbar größer ist, als die des anderen, sondern allein in dem Potentialsprung, dessen Richtung von dem Ion mit größerem Lösungsdruck bestimmt wird.

Es fragt sich nun noch, wie wir die Adsorptions-, die Verteilungs- und die Lösungspotentiale voneinander unter-

[1] Nernst, Zeitschr. f. physik. Chem. **9**, 137 (1892); Luther, ebenda **19**, 529 (1896).

[2] Siehe hierzu: Nernst, loc. cit.; ferner Haber, Ann. d. Physik. (4) **26**, 927 (1908); Michaelis, Zeitschr. f. Elektrochem. **14**, 353 (1908).

scheiden können. Nach Freundlich[1]) kommt es dabei auf folgendes an: während die Adsorptionspotentiale im allgemeinen nach Zentivolt zu messen sind (s. S. 187), beziffert sich der Wert der Potentialgefälle an Metallelektroden oft nach zehntel oder ganzen Volt (s. S. 106). Ähnlich wie die Metallelektrodenpotentiale sind die Verteilungspotentiale beschaffen. Der Beweis dafür wird erst später, nämlich bei der Darlegung der Theorie der bioelektrischen Erscheinungen (siehe Kap. 10) gegeben werden; hier ist nur zu sagen, daß auch die Verteilungspotentiale im Prinzip nach der Nernstschen Theorie berechnet werden können. Ein weiterer Unterschied zwischen den Adsorptionspotentialen einerseits, den Lösungs- und Verteilungspotentialen andrerseits ist darin zu finden, daß die Größe der ersteren unspezifisch ist, nämlich unabhängig von der chemischen Beschaffenheit des Adsorbens, — mag es sich um Kohle, Glas, Schwefel, Stärke oder fein verteiltes Silber handeln; während etwa der Potentialsprung bei den Metallelektroden der galvanischen Ketten durch den elektrolytischen Lösungsdruck der Metalle und die Konzentration der zugehörigen Metallionen ganz scharf definiert ist, ist der Adsorptionspotentialsprung durch allerlei Ionen sehr leicht zu verändern. Natürlich können und müssen sich die verschiedenen Potentialsprünge eventuell an ein und derselben Grenzfläche übereinander lagern; wenn an der Grenzfläche zweier Flüssigkeiten eine nach zehntel Volt sich beziffernde Potentialdifferenz besteht, so kann diese in der Hauptsache ein Lösungspotential bedeuten, kann aber ein Adsorptionspotential mit in sich schließen. Dies ist tatsächlich neuerdings von Freundlich und Rona[2]) in folgender Weise bewiesen worden: wenn man ein dünnwandiges Glasgefäß etwa mit einer schwachen Säure füllt, es in schwache Salzlösung eintaucht und nun aus den beiden Lösungen, die durch die Glaswand voneinander getrennt sind, mit Elektroden ableitet, so läßt sich (mit Hilfe eines Binantelektrometers) eine bestimmte elektromotorische Kraft messen, die nach Haber und Klemensiewicz[3]) z. T. von Lösungspotentialsprüngen an den Grenzflächen zwischen dem Glas und den Lösungen gebildet wird, deren Natur wir später (s. Kapitel 10) erörtern werden. Setzt man nun zu dem Außenelektrolyten ein Aluminiumsalz oder einen basischen Farbstoff (Krystallviolett) zu, so ändert sich die elektromotorische Kraft der Glaskette nur unwesentlich. Ganz anders, wenn man durch eine Kapillare aus der gleichen

---

[1]) Freundlich, Kapillarchemie, S. 243ff.

[2]) Freundlich u. Rona, Sitzungsber. preuß. Akad. 1920, 397.

[3]) Haber u. Klemensiewicz, Zeitschr. f. physik. Chem. **67**, 385 (1909).

Glassorte den Außenelektrolyten hindurchdrückt und den Strömungsstrom (s. S. 190) bzw. das Strömungspotential mißt; dann findet man nicht nur, daß das Potential zwischen Glas und Lösung viel kleiner ist als im ersten Fall, sondern daß es auch durch $Al^{\cdot\cdot\cdot}$ und durch das Krystallviolettkation in der für Adsorptionspotentiale charakteristischen Weise verändert wird. Es lassen sich also an ein und derselben Grenzfläche ein thermodynamischer und ein elektrokinetischer Potentialsprung unterscheiden, wie die Bezeichnungen von Freundlich und Rona lauten; ihren Verlauf kann man sich etwa durch folgende Diagramme klarmachen: In den Abb. 34 und 35 ist

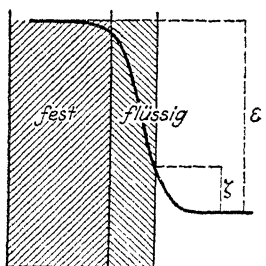



Abb. 34.

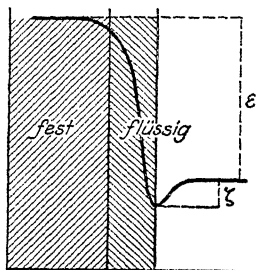



Abb. 35.

schematisch die Grenzfläche fest-flüssig dargestellt; die feste Phase ist schraffiert, ebenso die unmittelbar anliegende fest adhärierende und deshalb unverschiebliche äußerste Flüssigkeitshaut, die frei verschiebliche Flüssigkeit ist dagegen nicht schraffiert. Die Kurven geben den Potentialabfall vom Innern der festen bis ins Innere der flüssigen Phase wieder, der Gesamtpotentialsprung hat den Wert ε. Davon liegt nur ein Bruchteil ζ zwischen den gegeneinander verschiebbaren Flüssigkeitsschichten; dies ist das elektrokinetische Potential. Die Abb. 35 zeigt, daß das elektrokinetische Potential unter Umständen umgekehrte Richtung haben kann, wie das thermodynamische. Diese Auffassung der Verhältnisse macht es auch begreiflich, daß das elektrokinetische Potential gegen das thermodynamische im allgemeinen klein ist; es entspricht ja seiner Natur nach (s. dazu S. 193) einem Diffusionspotentialsprung (siehe S. 62). Ferner sei noch einmal daran erinnert, daß auch das Vorkommen der Reibungskonstanten η in den elektrokinetischen Grundgleichungen (s. S. 186) dafür spricht, daß der ζ-Potentialsprung an einer anderen Stelle, eben an der verschieblichen Flüssigkeitsgrenzschicht zustande kommt, als der ε-Potentialsprung, der an der Phasengrenze fest-flüssig gelegen ist.

Anomale Osmose. Im Anschluß an die Betrachtung der elektrokinetischen Vorgänge müssen wir nun noch einmal auf die im ersten Kapitel abgehandelte Osmose beim Ausgleich von Konzentrationsunterschieden durch eine Membran hindurch zurückkommen. Wenn nämlich die Membran zwei Elektrolytlösungen von einander trennt, dann haben die Adsorptionspotentiale, welche in den „Porenwandungen" der Membran durch Berührung mit dem Elektrolyten zustande kommen, einen sehr charakteristischen Einfluß auf den Verlauf der Osmose, der sich zweifellos auch beim Ablauf osmotischer Vorgänge im Organismus geltend machen wird.

Es ist schon lange bekannt, daß, wenn eine Membran zwei Lösungen von einander trennt, der osmotische Flüssigkeitsstrom nicht ausnahmslos vom Ort niederen zum Ort höheren osmotischen Drucks gerichtet ist, sondern daß Fälle sogenannter negativer Osmose vorkommen (Dutrochet[1]), Graham[2])). Z. B. geht die Strömung von einer Weinsäure- oder Oxalsäurelösung von bestimmter Konzentration durch Schweinsblase hindurch in Wasser, statt, wie man erwarten sollte, in der umgekehrten Richtung; ferner bewegt sich Flüssigkeit aus einer Rohrzuckerlösung von 3·2 Atm. osmotischen Drucks durch die Membran in eine Sodalösung von 1·3 Atm. hinein. Den negativen Osmosen stehen andere gegenüber, bei denen die Flüssigkeitsbewegung in Richtung auf die höhere Elektrolytkonzentration unverhältnismäßig stark ist. Diese eigenartigen Verhältnisse, die lange Zeit wenig Beachtung fanden, sind in neuerer Zeit einem systematischen Studium unterzogen worden[3]). Dabei wurden als Membranen vor allem solche verwendet, welche in Berührung mit geeigneten Elektrolyten ebensowohl eine positive wie eine negative Ladung annehmen können, nämlich Schweinsblase (Girard, T. Hamburger), unglasiertes Porzellan und Goldschlägerhaut (Bartell), sowie mit einem Gelatinefilm überzogenes Kollodium (J. Loeb). Elektronegativ verhält sich die Substanz der Membranen gewöhnlich in den Lösungen der neutralen Alkalisalze mit ein- oder mehrwertigem Anion und in Alkalihydroxyd, negativ oder elektroneutral, je nach der Konzentration, in den Lösungen der

---

[1]) Dutrochet, Ann. de Chim. et Phys. (2), **60**, 337 (1835).

[2]) Graham, Philos. Transact. **144**, 177 (1854).

[3]) Siehe vor allem: Bartell, Journ. Amer. Chem. Soc. **36**, 646 (1914); Proc. Nat. Acad. U.S.A. **6**, 308 (1920); T. Hamburger (unter Höber), Zeitschr. f. physik. Chem. **92**, 385 (1917); J. Loeb, Journ. of gen. physiol. **1**, 717 (1919) u. **2** (1920); Girard, C. r. Acad. **146**, 927 (1908); **148**, 1047, 1186 (1909); **150**, 1446 (1910); **153**, 401 (1911); ferner Flusin, Ann. de Chim. et Phys. (8), **13**, 480 (1908).

Erdalkalisalze und positiv in den Lösungen von Säuren und von Salzen mit drei- oder vierwertigem Kation.

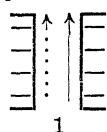
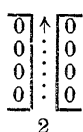
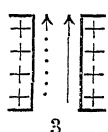
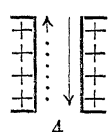
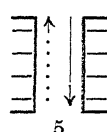
Es zeigt sich nun, daß, wenn man die eine Seite dieser Membranen im Osmometer mit Wasser, die andere mit Elektrolytlösungen in Berührung bringt, welche alle den gleichen osmotischen Druck im gewöhnlichen Sinn, also gleichen Gefrierpunkt oder Siedepunkt haben, die osmotischen Steighöhen außerordentlich verschieden ausfallen können, allerdings nur innerhalb einer gewissen beschränkten Versuchsdauer; denn da alle die genannten Membranen nicht bloß für Wasser, sondern auch für die gelösten Stoffe durchlässig sind, so muß infolge von Konzentrationsausgleich durch Diffusion jeder Versuch schließlich mit Gleichstand des Flüssigkeitsniveaus innerhalb und außerhalb des Osmometers enden.

Ein weiteres Moment, das neben dieser Flüchtigkeit bei den anomalen Osmosen zu beachten ist, ist das, daß sie nur bei relativ niedrigen Elektrolytkonzentrationen vorkommen, in den besonders vielseitigen Versuchen von J. Loeb bis zu etwa $m/16$—$m/8$. Bei höherer Konzentration werden die anomalen Erscheinungen von der überwiegenden normalen Osmose verdeckt. Innerhalb des kritischen Konzentrationsgebietes gelten aber etwa folgende Hauptregeln: ist die Membran mit ihrer Adsorptionshaut negativ, das in den „Poren" frei bewegliche Wasser also positiv, so wirken die Anionen der Lösung quasi anziehend auf das Wasser und zwar um so stärker, je höher ihre Wertigkeit, die Kationen abstoßend, ebenfalls entsprechend ihrer Wertigkeit; den mehrwertigen Anionen kommen in der Wirkung ungefähr gleich die OH-Ionen, den mehrwertigen Kationen die H-Ionen. Ist das Wasser in den Poren dagegen negativ geladen, so verhalten sich Anionen und Kationen umgekehrt.

Geht man von diesen Sätzen aus, dann werden z. B. die in den folgenden Schemata wiedergegebenen Beobachtungen von Loeb[1]) über Unterschiede in den anomalen Osmosen begreiflich. Es handelt sich um Einflüsse von ungefähr $m/128$-Lösungen, die Ablesungen der hydrostatischen Drucke in mm sind gleich lange Zeit nach der Füllung des Osmometers vorgenommen. Die Osmometermembran ist gelatiniertes Kollodium. Jedes Schema repräsentiert eine Membranpore, in deren Wand die Ladungen eingetragen sind, die von der Elektrolytadsorption herrühren. Oberhalb der Poren befindet sich die Lösung, unterhalb Wasser. Der gestrichelte Pfeil in der Pore bedeutet die Osmose im

---

[1]) J. Loeb, Journ. of gen. physiol. **1**, 717 (1919); **2**, 173 u. 255 (1920).

gewöhnlichen Sinn, der ausgezogene Pfeil die abnorme Osmose. Neben jedem Salz steht die osmotische Steighöhe in mm.

Schema 1 besagt, daß die zugehörigen Salze alle eine abnorm starke Osmose verursachen, das Zitrat am meisten, weil seine dreiwertigen Anionen den stärksten Zug auf den positiven Wasserfaden ausüben, $MgSO_4$ am wenigsten, weil die Zugwirkung des SO_4'' durch die abstoßende Wirkung des zweiwertigen $Mg^{\cdot\cdot}$ beeinträchtigt wird. Schema 2 enthält Salze, die in gewissen Konzentrationen die Membranwand ungeladen lassen; hier wirkt nur der normale osmotische Druck. Schema 3 gilt wieder für eine abnorm starke Osmose, aber diesmal ist der Wasserfaden negativ geladen und wird vom mehrwertigen Kation stark angezogen. Schema 4 und 5 repräsentieren negative Osmosen; das einemal rühren sie von der abstoßenden Wirkung mehrwertiger Anionen auf den Wasserfaden her, welcher infolge der Membranaufladung durch die H-Ionen negativ ist, das anderemal von der abstoßenden Wirkung des mehrwertigen $Ca^{\cdot\cdot}$, nachdem die Membran durch OH' aufgeladen ist.

J. Loeb hat die initiale osmotische Kraft auch noch auf andere Weise als durch die Steighöhe gemessen; er stellte den verschiedenen Elektrolytlösungen von annähernd der gleichen Ionenkonzentration Rohrzuckerlösung gegenüber und bestimmte diejenige Konzentration, welche die initiale Osmose gerade zu verhindern vermag. Er erhielt auf die Weise folgende äquiosmotischen Lösungspaare:

Annähernd gl. konz. Lösungen	äquiosmot. Rohrzucker-konz.	anomal. osmot. Druck in Atm.
$m/256$ K_3 citrat.	$> 3\,m/4$	$> 16{\cdot}8$
$m/256$ $LaCl_3$	$> 3\,m/8$	$> 8{\cdot}4$
$m/192$ Na_2SO_4	$> m/4$	$> 5{\cdot}6$
$m/128$ KOH	$m/4$	5·6
$m/128$ $NaCl$	$m/8$	2·4
$m/128$ HCl	$m/32$	0·7
$m/192$ $CaCl_2$	$m/64$	0
$m/192$ H_2SO_4	$< m/64$	0

Aus diesen Daten läßt sich die Größe des abnormen osmotischen Druckes in Atmosphären berechnen. Eine $m/128$ $NaCl$-Lösung sollte z. B.

durch eine $m/64$ Rohrzuckerlösung osmotisch äquilibriert werden; tatsächlich wird sie es erst durch eine $m/8$ Lösung. Also ist ihre osmotische Kraft entsprechend $m/8 - m/64 = 7\ m/64$ zu groß; das entspricht $\frac{7 \cdot 22{\cdot}4}{64} = 2{\cdot}4$ Atmosphären. In der letzten Zahlenreihe sind die so berechneten Drucke nach Loeb verzeichnet.

Wenn man nun weiter die initiale Osmose in Abhängigkeit von der Konzentration untersucht, dann findet man einen sehr eigenartigen Gang, der nach Loeb[1]) durch die Abb. 36 und 37 veranschaulicht wird.

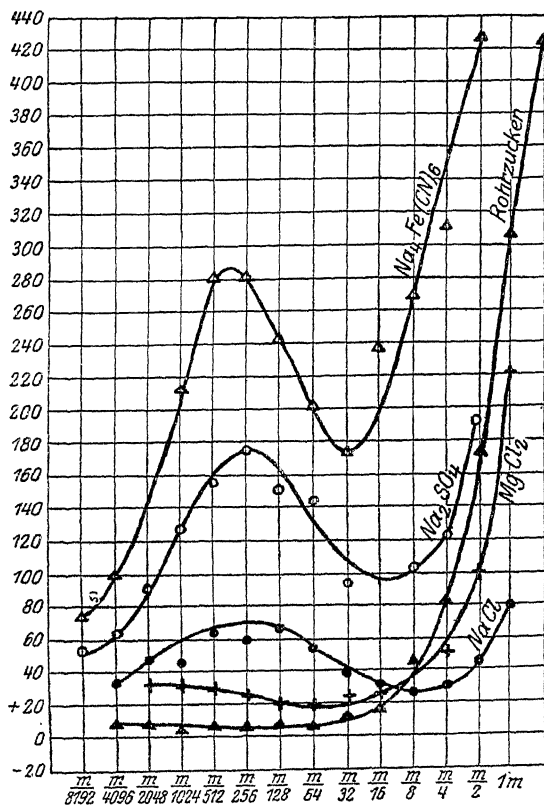



Abb. 36.

In Abb. 36 sind auf der Abszisse die Logarithmen der Konzentrationen aufgetragen, auf der Ordinate die Steighöhen in mm nach 20 Minuten Versuchsdauer. Die Kurve für den Rohrzucker zeigt, daß die Flüssigkeit im Manometerrohr sich erst von etwa $m/32$ ab deutlich zu heben beginnt und dann proportional der Konzentration steigt. Ungefähr ebenso, also „normal“ verhält sich $MgCl_2$; dies liegt daran, daß die Membransubstanz in $MgCl_2$ annähernd ladungsfrei ist. Bei

[1]) J. Loeb, Journ. of gen. physiol. 2, 173 u. 387 (1920).

den übrigen Salzen sehen wir dagegen die Kurve schon bei sehr kleinen Konzentrationen ansteigen und bei etwa $m/256$ einen Gipfel erreichen; dann fällt die Kurve, es fällt also in paradoxer Weise die osmotische Kraft, obwohl die Konzentration steigt, und schließlich von etwa $m/16$ ab steigt sie endgültig. Das Gebiet von den ganz kleinen Konzentrationen bis zu etwa $m/16$ ist das deutliche Gebiet der anomalen Osmosen, weiterhin werden die Anomalien von der normalen Osmose verdeckt.

Diese eigentümliche Beziehung zwischen Konzentration und Osmose hängt nun offensichtlich mit dem Gang der Membranaufladung in den verschieden konzentrierten Lösungen zusammen; das zeigt ein Blick

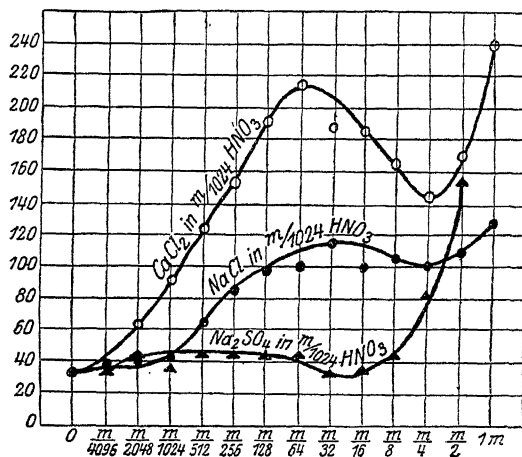



Abb. 37.

auf die Abb. 32, S. 195, welche lehrte, daß auch die Elektroosmose als Ausdruck für die Größe des Adsorptionspotentials an den Membranen bei kleinen Konzentrationen erst mit der Konzentration steigt und dann wieder fällt. $Na_4Fe(CN)_6$ z. B. vermehrt zunächst durch die Adsorption des vierwertigen $Fe(CN)_6$-Ions die negative Aufladung; dann wird aber elektrostatisch mehr und mehr $Na^{\cdot}$ herangezogen, so daß die negative Aufladung mehr und mehr abnimmt.

Ist dieser Zusammenhang erkannt, dann ergibt sich auch die Erklärung für die Abb. 37 ohne weiteres aus dem Vergleich mit der Abb. 33, S. 196. Der zu der Abb. 37 gehörige Versuch ist so angeordnet, daß beiderseits von der Membran sich $m/1024$ HNO_3 befindet; dazu kommen dann auf der einen Seite die verschiedenen Neutralsalze. Durch die Säure wird die Membran positiv aufgeladen, und die Folge davon ist eine Umdrehung der Verhältnisse in Abb. 36: Na_2SO_4 verhält sich jetzt annähernd „normal“, weil das SO_4'' die positive Ladung

durch die Säure annähernd annulliert; $CaCl_2$ dagegen erzeugt in kleiner Konzentration eine abnorm starke Osmose, weil die *Ca*-Ionen auf die in der Membran gelegenen Flüssigkeitsfäden einen Zug ausüben; in größerer Konzentration nimmt die Osmose infolge der Cl'-Wirkung wieder ab.

Daß aber die Ionen nicht bloß nach Maß ihrer Wertigkeit wirken, geht abgesehen davon, daß $H^{\cdot}$ und OH' einen ähnlichen Einfluß ausüben wie die mehrwertigen, auch daraus hervor, daß sich überhaupt alle gleichwertigen mehr oder weniger voneinander in der Größe ihrer Wirkung unterscheiden; so bilden die Halogenionen eine Reihe $Cl < Br < I$, die Alkalien eine Reihe $Li < Na < K < Rb$, und je nach dem Sinn der Ladung an der Membran bedeuten diese Reihen Steigerung oder Hemmung der Osmose. Ist die Membran negativ geladen, so bedeuten die genannten Reihen relative Steigerung der Osmose; ist die Membran positiv, so bedeuten sie relative Hemmung. Entsprechendes gilt für die Elektroosmose. Hier kommt also ein Unterschied in der elektrokinetischen Wirkung der Alkalikationen deutlich zum Vorschein, der bei der chemischen Untersuchung der Adsorption vermißt wurde (s. S. 175).

Man könnte vermuten, daß durch die elektrostatischen Einflüsse nicht bloß die Osmose, sondern auch die Diffusion der gelösten Stoffe verändert wird, oder man könnte überhaupt meinen, daß die verschiedenen Steighöhen durch nichts weiter veranlaßt werden als durch verschieden geschwindes Herausdiffundieren. Das trifft aber nicht zu; zahlreiche Versuche von T. Hamburger und J. Loeb haben gezeigt, daß der Sinn der Aufladung der Membranen keinen deutlichen Einfluß auf die Diffusion ausübt[1].

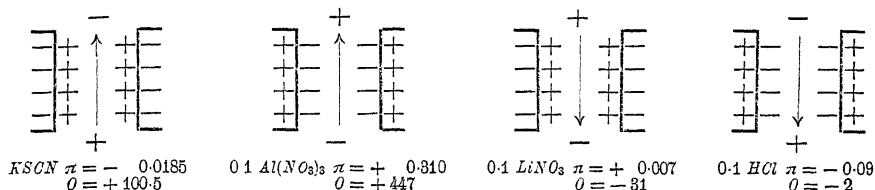
Fragen wir schließlich noch nach der Theorie der anomalen Osmose, so legt der Parallelismus zwischen ihrer Größe und Richtung und der elektroosmotischen Strömung beim Anlegen einer äußeren elektromotorischen Kraft den Gedanken nahe, es möchten die notwendigerweise in der Membran bestehenden Potentialdifferenzen die Abweichungen vom normalen Gang bedingen. Ein Potentialsprung muß ja erstens in der Membran zustandekommen, wenn der aufladende Elektrolyt nur von einer Seite her auf die Membransubstanz wirkt; zweitens tritt in der Membran ein Potentialsprung auf, weil die Membran im Diffusionsgefälle des osmotisch wirkenden Elektrolyten liegt. Aber Freundlich[2] hat mit Recht hervorgehoben, daß eine Spannungsdifferenz noch nicht genügt, um eine längere Zeit anhaltende Strömung zu verursachen, sondern daß dafür eine in der Membran gelegene Energiequelle nachzuweisen wäre, daß etwa Lokalströme in den Poren und in der Substanz der Membran zirkulieren müßten; die Membran könnte etwa eine Konzentrationskette repäsentieren (s. S. 103), in der die beiden Seiten der Membran Elektrodenfunktion ausüben und die Energie von der Diffusion herrührt. Wie im einzelnen diese Kette beschaffen wäre, läßt sich einstweilen noch nicht angeben. Daß es aber tatsächlich auf die Membranpotentiale ankommt, dafür spricht noch besonders eine von Bartell[3] aufgefundene Regel, nach der die Richtung der abnormen Osmose von beiden Potentialsprüngen abhängt, von der Richtung des Adsorptions-

---

[1] Siehe indessen die Untersuchungen von Girard l. c.

[2] Freundlich, Kolloidzeitschr. **18**, 11 (1916).

[3] Bartell, Proc. Nat. Acad. U. S. A. **6**, 308 (1920).

und von der Richtung des Diffusionspotentials[1]. Diese Regel wird durch die folgenden vier Schemata dargestellt, zu deren jedem ein Beispiel hinzugefügt ist. In den Schemata ist die Lösung oberhalb der Pore gedacht, Plus- und Minuszeichen oberhalb und unterhalb der Pore geben die Richtung des Diffusionspotentials (π) an, der Pfeil zeigt die Richtung der abnormen Osmose (O).

Fehlt entweder das Adsorptions- oder das Diffusionspotential, dann verläuft die Osmose normal[2].

Für die elektrokinetische Wirkung der Membranpotentiale kann man ferner mit Freundlich anführen, daß, wenn man durch eine in einer Neutralsalzlösung liegende Membran einen Strom hindurchschickt, nach den Untersuchungen von Bethe und Toropoff (s. Kap. 10) eine Konzentrationsdifferenz auf beiden Seiten der Membran auftritt, deren Größe und Richtung von der Aufladung der Membran durch den Elektrolyten abhängig ist, und daß man deshalb erwarten kann, daß auch umgekehrt eine zu beiden Seiten der Membran bestehende Konzentrationsdifferenz einen Membranstrom hervorrufen wird, dessen Größe und Richtung wieder von der Aufladung der Membran abhängt.

So viel an dieser Stelle von den elektrokinetischen Erscheinungen! Sie sind verhältnismäßig ausführlich behandelt worden, weil sie für die Physiologie in mannigfaltiger Weise nutzbar gemacht werden können. Bei Gelegenheit des Studiums der osmotischen Eigenschaften der Zelle werden wir uns zu fragen haben, ob und inwieweit der osmotische Druck der Zelle elektrokinetisch bedingt sein kann. Und was für die einzelne Zelle gilt, kann auch für ganze Zellkomplexe gelten; wir werden so auf die Probleme der Resorption und Sekretion verwiesen und müssen die Frage aufwerfen, ob auch da elektrokinetische Kräfte hineinspielen. Weiter werden wir uns mit der Kataphorese der einzelnen Zellen zu beschäftigen haben, die uns einen Maßstab für ihren physiologischen Ladungszustand abgibt, und wir werden verschiedene Folgen einer Veränderung in dieser Ladung untersuchen müssen. Ferner sehen wir in den lebenden Geweben elektro-

---

[1] Dies letztere braucht aber nicht mit dem Diffusionspotential bei freier Diffusion des Elektrolyten übereinzustimmen, da das Verhältnis der Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen durch die auf der Membransubstanz liegenden Ladungen geändert werden kann. Siehe dazu: Bethe und Toropoff, Z. physik. Chem. **89**, 597 (1915); T. Hamburger, ebenda **92**, 385 (1917); ferner Kap. 10.

[2] Die Richtigkeit dieser Vorstellung ist inzwischen von J. Loeb durch Messung der Membranpotentiale bewiesen worden: Loeb, Journ. of gen. physiol. **4**, 213 (1921).

motorische Kräfte auftreten, deren Analyse uns zu einem genauen Studium der hier bereits erwähnten Membranpotentiale veranlassen wird. Endlich müssen wir auch die Folgen der Durchleitung eines elektrischen Stroms durch die Gewebe betrachten, nämlich einerseits die elektroosmotische Flüssigkeitsbewegung und andererseits die Änderung der Ionenwanderung, die durch die Zwischenschaltung der Gewebsmembran veranlaßt wird. Wir werden also reichlichen Anlaß haben, auf die in diesem Kapitel behandelten Abschnitte der physikalischen Chemie zurückzugreifen.

Fünftes Kapitel.

Die Kolloide.

Auch in dem folgenden Kapitel über die physikalische Chemie der Kolloide werden die Grenzflächenerscheinungen eine Hauptrolle in unseren Betrachtungen spielen, und doch haben wir es dabei nicht unbedingt mit Vorgängen in heterogenen Systemen zu tun. Dies scheint nach dem, was im Anfang des vorigen Kapitels über die Begriffe homogenes und heterogenes System gesagt wurde, ein Widerspruch in sich, und doch läßt sich das Gesagte rechtfertigen. Denken wir uns die Partikeln einer Suspension von Eisenoxyd in Wasser feiner und feiner zerteilt, so werden wir schließlich zu einer molekularen Aufteilung gelangen, d. h. nichts anderes als zu einer homogenen Lösung des Eisenoxyds. Aber schon bevor dieser Zustand erreicht ist, werden wir Systeme bekommen, die, obwohl sie Molekülaggregate enthalten, doch äußerlich den Eindruck einer vollkommenen Homogenität hervorrufen; die erhaltenen „Pseudolösungen" werden z. B. im Gegensatz zu den typischen Suspensionen eine ganz klare Flüssigkeit von brauner Farbe darstellen, und sie werden beim Filtrieren auf dem Filter keinen Rückstand hinterlassen. Wir wollen diese Systeme zum Unterschied von den echten Lösungen einerseits und den deutlich heterogenen Systemen andrerseits als *mikroheterogene Systeme* bezeichnen; der Zustand, in dem sich das Eisenoxyd dabei befindet, ist der *kolloidale Zustand*. Hiermit ist nun bereits gesagt, daß die Kolloide, mit denen wir es in diesem Kapitel zu tun haben, nicht chemisch zu charakterisieren sind, sondern daß sie eine physikalische Zustandsform darstellen; es ist auch damit gesagt, daß die „kolloidalen Lösungen" weder nach den echten Lösungen noch nach den Suspensionen hin scharf abgegrenzt werden können. Dennoch ist es, wie die weiteren

Erörterungen lehren werden, zweckmäßig, die kolloide Zerteilung der Materie als etwas Besonderes für sich zu betrachten[1]).

Die Definition des Kolloidzustandes als eines bestimmten Zerteilungsgrades ist aber keineswegs die ursprüngliche, ebenso wenig, wie ursprünglich die Grenzen zwischen den kolloiden Systemen und den anderen als so fließend hingestellt wurden, wie hier. Thomas Graham[2]), der Vater der Kolloidchemie, stellte die „zwei verschiedenen Welten der Materie" zueinander in Gegensatz, die kristalloide und die kolloide; das wesentlichste Charakteristikum der ersten erblickte er in dem großen Diffusionsvermögen innerhalb von Lösungen und in der Fähigkeit, sich aus Lösungen kristallinisch auszuscheiden, das Kennzeichen der zweiten sah er in ihrer Leimartigkeit (colla = Leim), das soll heißen: Indiffusibilität und Unfähigkeit, Kristalle zu bilden, und er nahm an, daß gewisse Stoffe immer nur als Kolloide und andere immer nur als Kristalloide auftreten. Es ist anzuerkennen, daß auch heute noch das Diffusionsvermögen ein Hauptkriterium zwischen Kristalloiden und Kolloiden ausmacht; aber es geht nicht an, den Kolloiden jede Diffusionsfähigkeit abzusprechen, vielmehr gibt es hier alle Abstufungen zwischen wirklicher Indiffusibilität und einem bereits recht erheblichen Diffusionsvermögen, ebenso wie den Kolloiden nicht durchaus das Kristallisationsvermögen mangelt.

Wir wollen nun, bevor wir in eine genauere Erörterung des Verhaltens der Kolloide eintreten, eine Unterscheidung von zwei großen Gruppen von Kolloiden treffen. Man gelangt dazu alsbald, wenn man die kolloiden Lösungen oder die Sole, wie sie Graham im Gegensatz zu den Gelen, den erstarrten gallertigen Umwandlungsprodukten mancher kolloidaler Lösungen genannt hat, auf einige einfache Eigenschaften hin prüft. Läßt man eine Lösung von Eiweiß, das zu den Kolloiden gehört, eintrocknen, so entsteht erst ein Gel, dann eine harte spröde Masse, die bei Zusatz von Wasser aufquillt und sich von neuem löst. Ebenso können die Eiweißgerinnsel, die bei Zusatz von Salzen entstehen, bei Wegwaschen des Salzes wieder in Lösung gehen. Wenn man dagegen ein Metallsol, etwa eine Lösung von kolloidem Silber eindunsten läßt oder durch einen Elektrolyten zur Flockung bringt, so fällt das Silber als ein Pulver zu Boden, das sich nicht wieder durch bloßen Wasserzusatz in kolloide Form bringen läßt, ebenso wenig wie ein kompaktes Stück Silber. Während

[1]) Literaturangaben über vollständigere Darstellungen der Kolloidchemie s. S. 155.

[2]) Siehe hauptsächlich Th. Graham, Philosoph. Transact. **151**, 183 (1861) u. Liebigs Ann. **121**, 68 (1861).

Eiweiß spontan den kolloidalen Zustand annimmt, bedarf es beim Silber erst noch einer Energiezufuhr, sei es, daß man einen elektrischen Lichtbogen zwischen zwei Silberdrähten herstellt, in dem das Silber fein zerstäubt [Bredig[1]), The Svedberg[2])], sei es, daß man die Zerteilung durch chemische Reaktion vornimmt. Diese beiden verschiedenen Verhalten sind typisch, und man unterscheidet deshalb reversible und irreversible oder vielleicht noch bezeichnender ausgedrückt: resoluble und irresoluble Kolloide (Zsigmondy). Der Unterschied beruht im wesentlichen auf folgendem: Wenn Eiweiß in Lösung geht, so zerteilt sich die Materie eventuell bis zu den Molekülen, eine Eiweißlösung ist ein „molekulardisperses System" (Wolfgang Ostwald), und sie hat kolloiden Charakter, weil die Moleküle hier sehr groß sind, weil hier die äußerste Zerteilung bei Wahrung des chemischen Charakters wegen der Kompliziertheit des Molekülbaues nur zu relativ großen Masseteilchen führen kann. Die molekulare Dispersion ist aber eine Folge der intimen Beziehungen zwischen Lösungsmittel und gelöstem Stoff, die die echten Lösungen wohl allgemein kennzeichnen und in der sogenannten Hydrattheorie der Lösungen zum Ausdruck kommen. Diese Affinität zum Lösungsmittel, diese Lyophilie oder spezieller Hydrophilie ist wohl auch die Ursache der Quellbarkeit, die uns später noch beschäftigen wird. Dem gegenüber ist ein Silbersol keineswegs ein molekulardisperses System, sondern die „disperse Phase" besteht aus Silberpartikeln von kristalliner Struktur (Scherrer)[3]), die aus zahlreichen Einzelmolekülen zusammengesetzt sind. Ihrer molekularen Dispersion widerstrebt ihre Unlöslichkeit, der Mangel an Affinität zum Lösungsmittel, ihre „Hydrophobie"; die Silberteilchen eines Silbersols verhalten sich ungefähr wie eine Suspension. Aus diesen verschiedenen Gründen bezeichnet man die resolublen Kolloide auch als hydrophile (Perrin), die irresolublen auch als hydrophobe oder auch als Suspensionskolloide (Höber). Zu den hydrophilen Kolloiden gehören vor allem Eiweiß, Leim, Gummi, Agar, Stärke, zu den Suspensionskolloiden die fein verteilten Metalle, Metallhydroxyde, Metallsulfide u. a.

Wir wollen nun jede dieser beiden Gruppen für sich behandeln und mit den Suspensionskolloiden als den in mancher Hinsicht leichter zu studierenden beginnen.

---

[1]) Bredig, Z. f. angew. Ch. 1898, 951 u. Z. f. Elektroch. **4**, 514 u. 547 (1898).

[2]) The Svedberg, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3616 (1905); **39**, 1705 (1906). Ferner: Die Methoden der Herstellung kolloider Lösungen anorganischer Stoffe. Dresden 1909.

[3]) Scherrer, Nachr. Ges. d. Wiss. Göttingen 1918, 98. Ferner der Beitrag von Scherrer in Zsigmondy, Kolloidchemie, 3. Aufl., 1920.

Die Suspensionskolloide. Optische Eigenschaften. Läßt man ein Lichtbündel durch eine feine Suspension hindurchgehen, so opalisiert diese, und das ausgestrahlte Seitenlicht erweist sich als teilweise polarisiert; die Schwingungsebene des Lichtes liegt vorwiegend senkrecht zur Richtung des einfallenden Lichtbündels. Die Polarisation rührt von der Zerstreuung an Teilchen her, welche im Verhältnis zur Wellenlänge des einfallenden Lichtes klein sind. Man bezeichnet diese Erscheinung als Tyndallphänomen[1]). Auch die meisten kolloiden Lösungen zeigen nun das Tyndallphänomen[2]), und damit dokumentieren sie sich eben als disperse Systeme, die mit den Suspensionen zu vergleichen sind. Nach der Theorie dieser Erscheinungen, welche hauptsächlich von Lord Rayleigh entwickelt ist, werden bei der Zerstreuung die kurzwelligen Strahlen begünstigt, darum erscheinen feinste Suspensionen, z. B. feinste Nebel, von der Seite betrachtet, bläulich, im durchfallenden Licht in der komplementären gelbrötlichen Farbe (Goethes Urphänomen); auch die blaue Farbe des Himmels rührt von der Zerstreuung des Lichtes an feinsten Wassertröpfchen her. Bei den Kolloidlösungen begegnet man ebenfalls gelegentlich dem bläulichen Seitenlicht, z. B. bei feinen Mastix- oder Schwefelemulsionen, auch reinstes Wasser ist bläulich und erweist sich darin, wie in anderen Eigenschaften als kolloide Lösung[3]), d. h. als ein disperses System, in dem die disperse Phase von Polymeren des einfachen Wassermoleküls gebildet ist.

Sehr oft findet man bei den Kolloiden aber auch ganz andere und intensivere Farben, so besonders bei den Metallsolen: das kolloide Gold sieht rot, violett oder blau aus, Platin und Iridium braun, Silber rotbraun bis olivgrün. Dies hängt, wenigstens zum Teil, damit zusammen, daß bei den Leitern für die Färbung neben der Größe der Teilchen auch das spezifische Brechungs- und Absorptionsvermögen mit in Betracht kommt; die Rayleighsche Theorie gilt nur für die Isolatoren[4]).

Es wurde nun bereits gesagt, daß man von den kolloiddispersen Systemen bei weiterer Aufteilung der dispersen Phase kontinuierlich ins Gebiet der molekulardispersen Systeme, der echten Lösungen hinüberkommt. In der Tat lassen sich z. B. von Gold kolloide Lösungen verschiedenster Zerteilung und damit verschiedener Farbe herstellen, so daß man eine Skala von relativ grobdisperser Zerteilung und blauer Farbe über feiner disperse Systeme in den verschiedenen Violettönen bis zu hochroten „optisch leeren“ Lösungen erhält, welche kein Tyndallphänomen mehr geben [Zsigmondy[5])]. Das Mittel, mit dem man die Dispersität so steigern

---

[1]) Tyndall, Philosoph. Magaz. (4) **37,** 384 (1869).

[2]) Picton und Linder, Journ. of the Chem. Soc. **61,** 148 (1892).

[3]) Siehe dazu: Schade, Kolloidzeitschr. **7,** 26 (1910).

[4]) Über den Zusammenhang von Dispersität und Färbung siehe auch Wolfgang Ostwald, Kolloidzeitschr. **10,** (1912).

[5]) Zsigmondy, Zeitschr. f. Elektrochem. **12,** 631 (1906).

kann, ist, daß man die Reduktionsreaktion, welche das metallische Gold dispers zur Ausscheidung bringt (z. B. Reduktion von Goldchlorid mit ätherischer Phosphorlösung oder mit Formaldehyd bei schwach alkalischer Reaktion), in sehr großer Verdünnung der reagierenden Stoffe vor sich gehen läßt (Zsigmondy). Ferner zeigen beispielsweise auch manche saure kolloide Lösungen der Kieselsäure und alkalische Kongorotlösungen kein Tyndallphänomen. Gibt es demnach kolloide Stoffe, welche optisch kaum noch Kolloidität aufweisen, nur noch in anderen, hier zunächst noch nicht weiter namhaft zu machenden Eigenschaften, so charakterisiert es andrerseits die Verwaschenheit der Grenzen zwischen den heterogenen und den homogenen Systemen, wenn man umgekehrt die Existenz echter Lösungen feststellen kann, welche das Tyndallphänomen geben. So zeigten Lobry de Bruyn und Wolff[1], daß Lösungen von Harnstoff, Acetamid, Methyl- und Äthylalkohol zwar optisch leer sind, daß dagegen die Lösungen der höher molekularen Verbindungen Rohrzucker und Raffinose auch nach vorsichtigster Eliminierung trübender Verunreinigungen das Tyndallphänomen hervorrufen.

Das ultramikroskopische Bild der kolloiden Lösungen. Ein anderes optisches Mittel, die Dispersität der kolloiden Lösungen zu beurteilen,

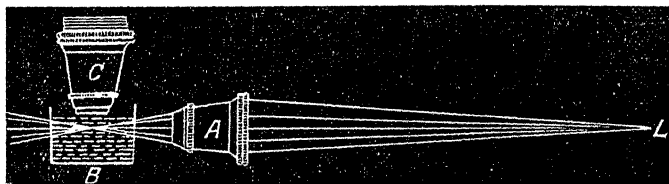



Abb. 38.

ist die Dunkelfeldbeleuchtung im Ultramikroskop von Siedentopf und Zsigmondy[2]). Bei diesem wird, wie das Schema 38 es andeutet, mit Hilfe des Objektivs A durch die im Trog B befindliche kolloide Lösung ein feines Lichtbündel hindurchgesandt; von jedem einzelnen Ultrateilchen wird alsdann ein Lichtkegel ungefähr senkrecht zur Einfallsrichtung des Lichtbündels abgebeugt und mit dem Mikroskop C betrachtet. Je nach der Einstellung auf die verschiedenen Ebenen der Kegel sieht man dann, den einzelnen Ultrateilchen entsprechend, verschieden große helle „Beugungsscheibchen“ auf dunklem

---

1) Lobry de Bruyn und Wolff, Rec. trav. chim. des Pays-Bas **19**, 251 (1900) u. **23**, 155 (1904); ferner: Spring, Bull. Acad. roy. de Belg. (3) **37**, 174 u. 300 (1899); Coehn, Zeitschr. f. Elektrochem. **15**, 652 (1909). Siehe dagegen Le Blanc mit Kangro und Wolski, Zeitschr. f. Elektrochem. **19**, 794 (1913), Kolloidchem. Beihefte **13**, 137 (1920).

2) Siedentopf u. Zsigmondy, Drud. Ann. **10**, 1 (1903); Zsigmondy, Zur Erkenntnis der Kolloide. Jena 1905. Ferner: Cotton und Mouton, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **136**, 1657 (1903 ; Les Ultramicroscopes et les objets ultramicroscopiques, Paris 1910.

Grund. Während nun das gewöhnliche Mikroskop allenfalls noch suspendierte Teilchen von etwa 0·14 μ = 140 $\mu\mu$, also Teilchen, die schon kleiner sind, als eine halbe Wellenlänge, nachweist, kommt man mit dem Ultramikroskop bis zu Größen von etwa 4 $\mu\mu$ herunter und befindet sich damit bereits ziemlich nahe den molekularen Dimensionen, da der Durchmesser mittlerer Moleküle zu 0·6 $\mu\mu$ angesetzt wird (für Wasserstoff 0·1 $\mu\mu$, Alkohol 0·5 $\mu\mu$, Chloroform 0·8 $\mu\mu$, lösliche Stärke 5 $\mu\mu$). Man kann auch mit dem Ultramikroskop wieder konstatieren, daß es alle Übergänge von der groben, mikroskopisch sichtbaren Aufteilung über die kolloide Zerteilung bis zur molekularen Dispersion gibt; so lassen sich Gold [Zsigmondy[1]), The Svedberg[2])], Schwefel [The Svedberg[3])] oder Arsensulfid [Foà und Aggazzotti[4])] je nach der Reaktionskonzentration so aufteilen, daß man im Mikroskop schwebende Partikel oder im Ultramikroskop „Submikronen“ wechselnder Größe zu sehen bekommt, oder sie lassen sich bei ganz kleinen Reaktionskonzentrationen auch bis zu „Amikronen“ zerteilen, deren Anwesenheit sich nur noch durch eine diffuse Helligkeit oder selbst nicht mehr durch diese verrät. In zahlreichen kolloiden Lösungen ist bereits die Anwesenheit von Submikronen festgestellt worden, auch bei Eiweiß-, Glykogen- und Gelatinelösungen, die uns besonders interessieren; bei diesen zeigt gleichzeitig das Vorhandensein einer diffusen Opaleszenz die Gegenwart von „Amikronen“ an[5]). Aber die Bezeichnung „Submikronen“ und „Amikronen“ umfaßt nicht etwa ganz bestimmte und in $\mu\mu$ ausdrückbare Größenordnungen, sondern die Sichtbarmachung ist von den optischen Konstanten von Dispersionsmittel und disperser Phase abhängig. Während in Metallsolen namentlich wegen der großen Differenzen im Brechungsvermögen noch Teilchen von 4 $\mu\mu$ gesehen werden können, liegt die Grenze der Sichtbarkeit bei den Hydrosolen organischer Kolloide eventuell erst oberhalb 30—40 $\mu\mu$.

---

[1]) Zsigmondy, Zeitschr. f. physik. Chemie **56**, 65 (1906).

[2]) The Svedberg, Zeitschr. f. physik. Chemie **67**, 249 (1909).

[3]) The Svedberg, Kolloidzeitschr. **4**, 49 (1909). Siehe auch W. Biltz, Chemiker-Ztg. **29**, 326 (1905) u. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904).

[4]) Foà und Aggazzotti, Giorn. R. Accad. di Medicina di Torino **13**, Heft 5—6, 1907.

[5]) Michaelis, Virchows Arch. **179**, 195 (1905); Gatin-Gruzewska und Biltz, Pflügers Arch. **105**, 115 (1904); Raehlmann, Münch. med. Wochenschr. **48**, 2089 (1903); Berl. klin. Wochenschr. 1904, 186; Much, Roemer u. Siebert, Zeitschr. f. diät. u. physik. Therapie **8**, 19 u. 94 (1904). Über Ultramikroskopie von Farbstofflösungen siehe besonders Michaelis, Virchows Arch. **175**, 195 (1905), und Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909); Wo. Ostwald, Kolloidzeitschr. **10** (1912).

Alle Submikronen befinden sich in der typisch und ideal ungeordneten „wimmelnden“ und unausgesetzten Bewegung, die nach dem Botaniker Brown (1828) ihren Namen erhalten hat. Auch diese ist ein Beweis dafür, daß wir es hier mit einer Aufteilung zu tun haben, welche der molekularen nahekommt. Besonders seit The Svedberg[1]) gezeigt hat, daß die Amplituden, in welchen die Teilchen eines Metallsols um ihre Mittellage schwingen, umgekehrt proportional der Teilchengröße, umgekehrt proportional der Viskosität des Dispersionsmittels und direkt proportional der Schwingungsdauer sind, und seit sich gezeigt hat, daß dies im vollkommensten Einklang mit der Theorie der Brownschen Bewegung ist, welche von Einstein[2]) und v. Smoluchowski[3]) aus der kinetischen Gastheorie abgeleitet wurde, seitdem ist nicht nur aus den ultramikroskopischen Befunden an den kolloiden Lösungen der kinetischen Theorie der Wärme sowie der Atomistik eine starke Stütze erwachsen[4]), sondern es ist auch die Angliederung und Einordnung der kolloiden Systeme zwischen die Systeme der mechanischen Suspensionen und der echten, homogenen Lösungen wesentlich erleichtert worden[5]).

Die Suspensionskolloide und die Theorie der Lösungen. Nach all diesen Ergebnissen der optischen Untersuchungen kann es nun nicht wundernehmen, wenn die typischen Kennzeichen der echten Lösungen, wie sie aus van 'tHoffs Theorie herzuleiten sind, gerade so deutlich oder gerade so undeutlich bei den kolloiden Lösungen zu finden sind, wie es ihrer Zwitterstellung entspricht. Stets ist bei kolloiden Lösungen das Vorhandensein von osmotischem Druck, von Gefrierpunktserniedrigung, Siedepunktserhöhung, Diffusionsbestreben nur bei sorgfältiger Untersuchung festzustellen, und es ist lange Zeit lebhaft darüber gestritten worden, ob die kolloiden Lösungen überhaupt Lösungen sind oder nur „Pseudolösungen“, denen nur akzidentell, durch gelöste „Verunreinigungen“ u. a., schwache Kennzeichen der echten Lösungen anhaften, bis eben durch die optischen Untersuchungen zwar die

---

[1]) The Svedberg, Zeitschr. f. Elektroch. **12,** 853 u. 909 (1906); Kolloidzeitschr. **7,** 1 (1910).

[2]) Einstein, Drud. Ann. **17,** 549 (1905); **19,** 371 (1906); Zeitschr. f. Elektroch. **13,** 41 (1907); **14,** 235 (1908).

[3]) v. Smoluchowski, Drud. Ann. **21,** 756 (1906); **25,** 205 (1908).

[4]) Siehe auch: Perrin, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **146,** 967; **147,** 530 (1908); **149,** 549 (1909), und The Svedberg, Zeitschr. f. physik. Chemie, **74,** 738 (1910).

[5]) Noch auf einem anderen Wege ist von The Svedberg der kontinuierliche Übergang von den dispersen zu den molekulardispersen Systemen bewiesen worden, Kolloidzeitschr. **4,** 168 u. **5,** 318 (1909); Zeitschr. f. physik. Chemie **67,** 105 u. 251 (1909); er zeigte, daß, wenn man ein Kolloid, z. B. Eisenoxyd, durch das mehrmals genannte Mittel der Reaktionsverdünnung feiner und feiner zerteilt, die Lichtabsorption mehr und mehr abnimmt und demjenigen Absorptionswert zustrebt, welcher bei molekulardisperser Verteilung vorhanden ist.

Zwitternatur der kolloiden Lösungen festgelegt wurde, aber damit auch gleichzeitig bewiesen war, daß prinzipiell jede Kolloidlösung, als nur graduell von einer molekulardispersen Lösung verschieden, die Lösungskennzeichen aufweisen muß, wenn auch nur andeutungsweise.

Was insbesondere den osmotischen Druck anlangt, so ist prinzipiell seine Messung bei den kolloidalen Lösungen sogar besonders einfach, da viele Membranen, z. B. Membranen aus Gelatine, Pergament oder Kollodium, für die Kolloide vollkommen undurchlässig sind, während sie für Salze und andere echt gelöste Stoffe, welche als „Verunreinigungen" der kolloidalen Lösungen in Betracht kommen können, durchlässig sind. Die großen Schwierigkeiten der Gewinnung halbdurchlässiger Membranen, die bei der Messung des osmotischen Druckes von Kristalloiden in Gestalt der Herstellung von Niederschlagsmembranen zu überwinden sind (s. Kap. 1), bestehen hier also gar nicht, und von der osmotischen Mitwirkung der kristalloiden „Verunreinigungen" macht man sich am einfachsten dadurch unabhängig, daß man zunächst einen Teil der Kolloidlösung durch die kolloidundurchlässige Membran hindurchfiltriert und dann das kolloidfreie Filtrat als Außenflüssigkeit im Osmometerversuch verwendet[1]. So erhielt Duclaux[2] bei Lösungen von kolloidalem Eisenoxyd von verschiedener Konzentration gegen ein Kollodiumfilter folgende Drucke:

% $Fe(OH)_3$	Druck in cm Wasser
1·08	0·8
2·04	2·8
3·05	5·6
5·35	12·5
8·86	22·6

Der Druck nimmt also mit der Konzentration zu, freilich nicht proportional.

Die so gemessenen Drucke sind, wie gesagt, stets außerordentlich klein. Aber das liegt allein daran, daß die Zahl der entsprechend der kinetischen Theorie wirksamen Teilchen so sehr klein ist. Aus den verschiedensten Messungen und Berechnungen weiß man, daß in 1 Liter einer molaren Lösung, deren osmotischer Druck 22·4 Atmosphären beträgt (s. Kap. 1) $6 . 10^{23}$ Teilchen des gelösten Stoffes enthalten sind. Ob die gelösten Teilchen nun kristalloid oder kolloid sind, ob sie von Molekülen oder Molekülaggregaten gebildet sind, ob sie Amikronen oder Submikronen sind, die mittlere kinetische Energie

[1]) Starling, Journ. of physiol. **24,** 317 (1899).

[2]) Duclaux, Compt. rend. Acad. des Sciences **140,** 1544 (1905).

eines jeden Teilchens ist nach Einstein und v. Smoluchowski die gleiche. Wofern also in einer kolloiden und einer kristalloiden Lösung die gleiche Teilchenzahl pro Raumeinheit vorhanden ist, müssen beide den gleichen osmotischen Druck aufweisen. Nun ist aber wegen der Größe der Einzelteilchen in den kolloidalen Lösungen ihre Zahl im allgemeinen nur sehr klein. Ein Goldhydrosol enthält z. B. im Höchstfall 1 g Gold pro Liter; das gibt bei einem Durchmesser jedes Teilchens von 1 $\mu\mu$ einen „Molengehalt" von nur $2 . 10^{-5}$; infolgedessen kann der osmotische Druck einer solchen Lösung nur $22{\cdot}4 . 2 . 10^{-5} = 4{\cdot}5 . 10^{-4}$ Atmosphären $=$ 4·5 mm Wasser betragen.

Etwas anders liegen die Verhältnisse, wie wir sehen werden, bei den Lösungen der hydrophilen Kolloide; der osmometrisch gemessene, unter Umständen recht beträchtliche Druck ist nicht nur osmotischer Druck, sondern zum Teil auch Quellungsdruck.

Donnan-Gleichgewichte. Einer besonderen Erörterung bedarf noch der Fall, daß das Kolloid als „Kolloid-Elektrolyt" (W. Biltz) auftritt, d. h. als ein Elektrolyt, dessen eines Ion Kolloidcharakter hat. So verhält sich z. B. Eiweiß in saurer oder alkalischer Lösung; denn als Ampholyt bildet es, wie wir früher (S. 96) sahen, je nachdem Kationen oder Anionen; Albumin gibt also z. B. in Gegenwart von HCl ein „Albuminiumchlorid" mit dem kolloiden Kation $(H.Alb)^{\cdot}$ und dem Anion Cl'.

Wird nun ein solcher Kolloidelektrolyt durch eine Membran von Wasser getrennt, so erhalten die osmotischen Verhältnisse insofern ein besonderes Gepräge, als die Membran undurchlässig ist für das kolloide Ion, durchlässig für das nicht kolloide Ion; letzteres ist etwa für das eben genannte Beispiel daraus zu folgern, daß die Membran für $NaCl$ in verdünnter Lösung glatt durchlässig ist, also $Na^{\cdot}$ sowohl wie Cl' passieren lassen muß; ersteres folgt direkt daraus, daß Eiweiß sich jenseits der Membran mit Reagentien nicht nachweisen läßt. Aber trotz der Durchlässigkeit der Membran kann nun auch das Cl' nicht jenseits der Membran aufgefunden werden; denn indem das Cl', seiner Diffusionstendenz folgend, die Membran passiert, treten starke elektrostatische Zugkräfte von seiten der von der Membran zurückgehaltenen Eiweißionen auf, welche ein irgendwie nennenswertes, bis ins Empfindlichkeitsbereich der üblichen Cl'-Reagentien reichendes Auswandern verhindern. Wir haben hier also wieder ähnliche Verhältnisse, wie bei der freien Elektrolytdiffusion, wo infolge des Voraneilens der gegeschwinderen Ionensorte auch ein Potentialgefälle auftritt oder noch besser: wie bei der Bildung eines Elektroden- oder eines Adsorptions-

potentials; denn bei diesen liegt wie bei den Membranen das Potentialgefälle dauernd an derselben Stelle der Grenzfläche fest. Die „Membranpotentiale“ sollen uns erst später beschäftigen (s. Kap. 10). Hier taucht die Frage auf: wie groß ist, osmometrisch gemessen, der osmotische Druck einer Kolloidelektrolytlösung? Entspricht er der molekularen Konzentration der kolloiden Ionen oder der gesamten Konzentration der Ionen, also derjenigen, für die die Membran permeabel, sowie derjenigen, für die sie impermeabel ist?

Die Frage ist zunächst experimentell behandelt worden, z. B. auf folgende Weise: Kongorot ist das Natriumsalz einer zweibasischen, hochmolekularen kolloiden und deshalb nicht dialysierenden Farbstoffsulfosäure. Leitfähigkeitsmessungen bei verschiedener Konzentration lehren, daß das Salz in wässeriger Lösung etwa wie ein starker Elektrolyt dissoziiert. Trotzdem ist der mit einem Pergament- oder Kollodium-Osmometer gemessene osmotische Druck nach den übereinstimmenden Angaben von Bayliss[1], von W. Biltz und v. Vegesack[2] und von Donnan und und Harris[3] nur etwa so groß, wie wenn in der Lösung undissoziierte Moleküle von Kongorot vorhanden wären. Diese scheinbar einander widersprechenden Tatsachen können entweder so in Korrelation gebracht werden, daß man annimmt, daß den osmotischen Druck allein die nicht dialysierenden Kongorotanionen erzeugen, deren Zahl bei vollständiger Dissoziation mit der der ursprünglich undissoziiert vorhandenen Moleküle übereinstimmt, oder indem man annimmt, daß die Verkleinerung eines Teils der Moleküle infolge der Dissoziation ungefähr durch Assoziation beim übrigen Teil kompensiert wird. Zugunsten der zweiten Ansicht, welche ja vielleicht zunächst nicht sehr plausibel klingt, weil die angenäherte Kompensation von Assoziation und Dissoziation ein merkwürdiger Zufall wäre, kann man anführen, daß die Assoziation keineswegs bloß Hypothese ist, sondern ebenso bestimmt in der Kongorotlösung zustandekommt, wie die Dissoziation. Wenn man nämlich die osmotischen Versuche über einen längeren Zeitraum ausdehnt, am besten unter öfterem Wechsel des Außenwassers, so findet man, daß nur innerhalb eines gewissen Zeitintervalls der osmotische Druck dem normalen Molekulargewicht entspricht, später aber absinkt, wobei die Farblösung im Osmometer einen anderen Farbenton annimmt. Wir werden sehen, daß dies in der Tat auf Farbstoffaggregation beruht infolge eines Prozesses, der für die Physiologie noch erhebliches Interesse gewinnen könnte, der sog. „Membranhydrolyse“ (siehe S. 221). Auf alle Fälle gehen die Meinungen noch darüber auseinander, welche der beiden Erklärungen für die Größe des bei den Kongorotlösungen gefundenen osmotischen Drucks die richtige ist.

Wichtiger für uns ist, daß zur Klärung der Sachlage osmotische Druckmessungen ausgeführt wurden, bei denen der Lösung im Osmometer oder der Außenlösung oder auch beiden leicht diffundierende

---

[1] Bayliss, Proc. Roy. Soc. Ser. B **81**, 269 (1909); Kolloidzeitschr. **6**, 23 (1910).

[2] W. Biltz (mit v. Vegesack), Zeitschr. f. physik. Chem. **68**, 357 (1909); **73**, 481 (1910); **77**, 91 (1911); **83**, 625 (1913).

[3] F. G. Donnan und Harris, Journ. of the Chem. Soc. **99**, 1554 (1911); Donnan u. Allmand, ebenda **105**, 194 (1914); Donnan u. Garner, ebenda **115**, 1313 (1919).

Elektrolyte, wie z. B. *NaCl*, zugesetzt wurden. Es ergaben sich dabei auffallende Verteilungsgleichgewichte zwischen Außen- und Innenelektrolyt, deren Theorie von Donnan[1]) entwickelt wurde. Wartet man nämlich nach dem Zusatz von Kochsalz zu dem osmotischen System Kongorot—Membran—Wasser die Neueinstellung des Gleichgewichtes ab, so zeigt sich, daß der osmotische Druck, welcher von dem Kolloidelektrolyten entwickelt wird, geringer geworden ist, und umso geringer, je größer die *NaCl*-Konzentration. Z. B. fanden Donnan und Harris (l. c.):

$^1/_{25}$-norm. *NaCl*	82 mm Druck
$^1/_{50}$ „ „	131 „ „
$^1/_{100}$ „ „	191 „ „
$^1/_{200}$ „ „	259 „ „
reines Wasser	365 „ „

Man könnte ja zunächst einen Augenblick erwarten, daß der *NaCl*-Zusatz gar keinen Einfluß ausüben wird, weil sich das *NaCl* als leicht diffundierender Stoff gleichmäßig auf Außen- und Innenraum verteilen wird, so daß Außen- und Innendruck von seiten des Kochsalzes sich aufheben. Findet man dann aber den Druckabfall, so liegt die Annahme am nächsten, daß die Dissoziation des Kolloidelektrolyten durch das Salz mit gleichem Kation *Na*˙ zurückgedrängt ist (siehe S. 76). Dies ist aber nicht der Fall; denn setzt man das Kochsalz in entsprechender Konzentration direkt, d. h. ohne ein Osmometer zu der Kongorotlösung hinzu, so zeigt sich, daß die Abnahme der Leitfähigkeit des Kongorots nur sehr geringfügig ist; nicht größer, als überhaupt bei einem starken Elektrolyten unter den gleichen Verhältnissen. Tatsächlich beruht die Drucksenkung auch auf etwas ganz anderem, nämlich darauf, daß das Kochsalz gar nicht bis zur Konzentrationsgleichheit auf beiden Seiten der Membran ins Osmometer hineingeht, sondern daß ein Kochsalzdefizit auf der Seite des Kongorots zustandekommt; das Kongorot „verdrängt" das Kochsalz zum Teil in die Außenlösung. Die beobachtete Drucksenkung bedeutet also auch gar keine Veränderung des Kongorots, sondern es wird dessen osmotischer Druck zum Teil durch einen osmotischen Zug des Kochsalzes in der Gegenrichtung aufgehoben. Qualitativ kann man sich dies Ergebnis etwa folgendermaßen zurechtlegen: bei der Durchlässigkeit der Membran für *Na*˙ und *Cl*′ muß nach Eintritt des Gleichgewichts die Konzentration an undissoziiertem *NaCl* innen und außen gleich groß sein; da nun aber die *Na*-Ionen des *NaR* die Innenkonzentration des *NaCl* durch Zurück-

[1]) Donnan, Zeitschr. f. Elektrochemie **17**, 572 (1911).

lrängung seiner Dissoziation mit beeinflussen, so kann eine Gleich-
ieit in der Konzentration von undissoziiertem $NaCl$ innen und außen
iur dann bestehen, wenn die Gesamtkonzentration an $NaCl$ (Mole-
cüle + Ionen) außen überwiegt. Quantitative Angaben ergibt die
Theorie, die von Donnan entwickelt worden ist: Unter den verein-
'achenden Annahmen der vollständigen Dissoziation des Kolloidelektro-
yten NaR und des Elektrolyten $NaCl$ sowie der Gleichheit der Volu-
nina von Außen- und Innenlösung gilt für die Verteilung des $NaCl$, daß:

$$\frac{[NaCl]-x}{x}=\frac{[NaR]+[NaCl]}{[NaCl]}$$

st, wenn $[NaR]$ und $[NaCl]$ die ursprünglichen molekularen Konzen-
rationen von NaR und $NaCl$ zu den beiden Seiten der Membran, und
wenn x die Konzentration des nach NaR hinübergewanderten $NaCl$
bedeutet. $\frac{[NaCl]-x}{x}$ ist also das Verteilungsverhältnis des $NaCl$ im
„Membrangleichgewicht". Die folgende Tabelle gibt einige zahlen-
mäßige Ausdrücke für das Aussehen der Membrangleichgewichte:

1.	2.	3.	4.	5.		6.	7.	8.
$[NaR]$	$[NaCl]$	$\frac{[NaR]}{[NaCl]}$	$\frac{[NaCl]-x}{x}$	Innenlösung enthält $[NaR]$	$[NaCl]$	Außenlös. enthält $[NaCl]$	Scheinbar. osmot. Konzentr. von NaR	Osmot. Druck von NaR scheinbar vermindert auf
0·01	1	0·01	1·01	0·01 +	0·497	0·503	0·004	40%
0·1	1	0·1	1·1	0·1	0·476	0·524	0·052	52
1	1	1	2	1	0·33	0·66	0·67	67
1	0·1	10	11	1	0·0083	0·0917	0·92	92
1	0·01	100	101	1	0·0001	0·0099	0·99	99

Es ist ersichtlich, daß, sobald die Konzentration des Kolloidelektrolyten
mit dem nicht dialysierfähigen Anion R' erheblich über die $NaCl$-
Konzentration überwiegt, der merkwürdige Fall eintritt, daß trotz ex-
quisiter Permeabilität der Membran für das $NaCl$ dieses fast ganz in
die Außenlösung herausgedrängt wird (Kolonne 4). Dieses von der
Theorie geforderte Verhalten ist, wie schon gesagt wurde, experimentell
bestätigt, auch insofern, als dieselben Gleichgewichte sich einstellen,
mag man das $NaCl$ der Kongorotlösung innen oder dem Wasser außen
zusetzen; man kann mit Donnan daher auch sagen, daß unter den
gegebenen Umständen die Membran sich so verhält, als wäre sie
nur in einer Richtung für das $NaCl$ durchlässig. Kolonne 7
und 8, die aus Kolonne 5 und 6 berechnet sind, geben Rechenschaft

darüber, daß und um wieviel infolge der ungleichmäßigen Verteilung des $NaCl$ der osmotische Druck des NaR scheinbar durch den $NaCl$-Zusatz verringert wird; man sieht, wie in Übereinstimmung mit dem vorher zitierten Versuch von Donnan und Harris der scheinbare osmotische Druck des Kongorots prozentisch um so mehr verkleinert werden muß, je höher die $NaCl$-Konzentration.

Fast noch wichtiger ist der Fall, daß nicht, wie in dem eben erörterten Beispiel, dem Kolloidelektrolyten ein Elektrolyt mit einem gleichnamigen Ion gegenübergestellt wird, sondern ein Elektrolyt mit ungleichnamigen Ionen, also dem Kongorot z. B. KCl. Im Gleichgewicht wird sich dann auf der einen Seite alles R' befinden, aber $K^{\cdot}$, Cl' und auch $Na^{\cdot}$ werden auf beiden Seiten vorhanden sein müssen; denn $K^{\cdot}$ und $Na^{\cdot}$ können sich gegenseitig austauschen. Unter den vorher genannten vereinfachenden Annahmen ergibt die Theorie diesmal:

$$\frac{x}{[KCl]-x}=\frac{[Na^{\cdot}]_i}{[Na^{\cdot}]_a}=\frac{[K^{\cdot}]_i}{[K^{\cdot}]_a}=\frac{[Cl']_a}{[Cl']_i}=\frac{[NaR]+[KCl]}{[KCl]}\text{[1]}.$$

Dies bedeutet, wie leicht zu berechnen ist, folgende Verteilungsgleichgewichte:

$[NaR]:[KCl]$	$K^{\cdot}$ innen	$K^{\cdot}$ außen	$Na^{\cdot}$ innen	$Na^{\cdot}$ außen	Cl' innen	Cl' außen
0·1 : 1	0·5	0·5	0·05	0·05	0·5	0·5
1 : 1	0·66	0·33	0·66	0·33	0·33	0·66
10 : 1	0·90	0·10	9·2	0·8	0·1	0·90
100 : 1	0·99	0·01	99	1	0·01	0·99

Wieder ergeben sich also sehr merkwürdige Verhältnisse, sobald der Kolloidelektrolyt an Konzentration sehr überwiegt; dann gehen z. B. 99 % vom $K^{\cdot}$ in die NaR-Lösung hinein und 1 % bleibt in der Außenlösung, und umgekehrt geht vom Cl' nur 1 % hinein, und 99 % bleiben draußen. Das Kation des Außenelektrolyten wird also bei dialysierunfähigem Anion des Innenelektrolyten von diesem stark „angezogen", das Anion „abgestoßen".

Kehren wir nunmehr zu dem Thema der Messung des osmotischen Druckes der Kolloidelektrolyte zurück, so folgt aus der Existenz der eben beschriebenen Membrangleichgewichte, daß eine genaue Messung in Gegenwart eines zweiten Elektrolyten nicht möglich ist. Wenn wir dann andererseits zu der Messung an den möglichst reinen wässerigen Lösungen übergehen, so erstehen der Messung abermals Schwierig-

---

[1]) Der Index i neben den eckigen Klammern deutet die Innenlösung, der Index a die Außenlösung an.

keiten durch die Erscheinung der bereits erwähnten „Membranhydrolyse“. Es ist erforderlich, auch auf diese hier noch kurz einzugehen.

Angenommen der Kolloidelektrolyt *NaR* sei das Natriumsalz einer relativ schwachen Säure *HR*, so wird *NaR* in Wasser etwas hydrolytisch gespalten (siehe S. 90) und ein Gleichgewicht resultieren:

$$\frac{[HR] \cdot [NaOH]}{[NaR] . [HOH]} = k .$$

Bei äußerster Verdünnung wird dies Gleichgewicht naturgemäß ganz nach der Seite der Hydrolyseprodukte *HR* und *NaOH* verschoben sein. Aber bei gegebener endlicher *NaR*-Konzentration mag der Grad der Hydrolyse, also die Konzentration an OH' und an freier undissoziierter Säure *HR* nur kleine Werte betragen. Erfolgt diese Hydrolyse nun aber im Osmometer und befindet sich außen reines Wasser, so wird *NaOH* herausdialysieren, das gestörte Gleichgewicht wird sich danach im Sinn fortschreitender Hydrolyse neu einstellen, und wenn das Außenwasser öfter gewechselt wird, so wird das *Na*-Salz schließlich völliger Hydrolyse unterliegen[1]). Die Membran verstärkt also hier die Hydrolyse, und diese „Membranhydrolyse“ ist der Grund, warum häufig der osmotische Druck der Lösungen von Kolloidelektrolyten, nachdem er im Osmometer ein Maximum erreicht hat, hinterher wieder mehr und mehr sinkt, bei Farblösungen eventuell, wie auch in dem früher (S. 217) erwähnten Fall, unter Verfärbung, indem die freie undissoziierte Säure *HR* als schwerlösliche Verbindung ausfällt. Erfahrungsgemäß kann man in solchen Fällen die osmotische Drucksenkung hintanhalten, wenn man dem Außenwasser etwas *NaOH* zusetzt, da auf diese Weise die hydrolytische Spaltung verringert wird. Bei Erörterung der hydrophilen Kolloide werden wir noch einmal auf die Donnan-Gleichgewichte zurückkommen müssen.

Filtration und Ultrafiltration kolloidaler Lösungen. Wie man mittels eines gewöhnlichen Papierfilters oder eines Filters aus unglasiertem porösen Porzellan einen Niederschlag von der ihn suspendierenden Flüssigkeit trennen kann, so kann man auch die disperse Phase einer kolloiden Lösung mit Hilfe einer geeigneten Membran von ihrem Dispersionsmittel trennen. Es wurde bereits (s. S. 215) erwähnt, daß man sich diese Erfahrung für die Messung des osmotischen Druckes der Kolloide zunutze machte; wir kommen jetzt darauf zurück, um den Zusammenhang zwischen Kolloidität und Membrandurchlässigkeit etwas genauer zu erörtern. Wenn man einen Stoff verschieden fein

---

[1]) Siehe hierzu Donnan, Zeitschr. f. Elektrochemie **17**, 572 (1911); W. Biltz l. c. und Bayliss l. c.

in Wasser dispergiert, — und wir sahen (s. S. 211), daß dies z. B. durch Variierung der Konzentration geschehen kann, mit der man die zur Bildung eines Kolloids miteinander in Reaktion tretenden Stoffe aufeinander einwirken läßt —, so zeigt sich, daß ein bestimmtes Filter nur bis zu einer gewissen „Korngröße“ von der kolloiddispersen Phase passiert wird, während ein anderes Filter von größerer Dichte auch noch kleinere Ultramikronen durchläßt. Man kann sich solche „Ultrafilter“, wie Bechhold[1]) sie passend bezeichnet hat, mit verschiedener Maschenweite künstlich herstellen, wenn man z. B. Filtrierpapier mit Eisessigkollodium tränkt und danach mit Wasser härtet; je nach der Konzentration des Kollodiums ist dann die Porosität verschieden groß. Oder man taucht das Papier in Gelatinelösung von verschiedener Konzentration und härtet danach mit Formaldehyd[2]). Man kann dann mit Hilfe eines Satzes von Ultrafiltern leicht verschiedene Kolloide nach ihrer Korngröße ordnen oder ein Kolloidgemisch in seine Komponenten zerlegen. So lassen sich nach Bechhold z. B. Berlinerblau und Hämoglobin voneinander trennen; aus der schmutziggrünen Mischung wird das Berlinerblau abgesiebt, das Ultrafiltrat ist schön rot. Bechhold stellte ferner folgende Reihe der Filtrierbarkeiten auf, in welche sowohl Suspensions- wie hydrophile Kolloide aufgenommen sind:

Suspensionen	1% Hämoglobinlösung
Berliner Blau	Serumalbumin
Platinsol	Protalbumosen
Koll. Eisenoxyd	Koll. Kieselsäure
Kaseïn (in Milch)	Deuteroalbumosen *A*
Koll. Arsensulfid	Deuteroalbumosen *B*
Kollargol	Dextrin
1% Gelatinelösung	Kristalloide

Die Metallsole, welche sich im Ultramikroskop gewöhnlich als richtige Suspensionen erweisen, stehen also am Anfang der Reihe; die organischen Kolloide, welche, nach dem ultramikroskopischen Bild zu urteilen, viele Amikronen bilden, vielleicht zum Teil auch echt gelöst sind, stehen dagegen am Ende und ordnen sich zudem in ihrer Filtrierbarkeit nach Maß der Komplexität ihrer Teilchen; nach der Tabelle

---

[1]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chem. **60**, 257 (1907); **64**, 328 (1908).

[2]) Über zahlreiche andere Herstellungsverfahren und besonders über rasch ultrafiltrierende Membranen siehe: Wo. Ostwald, Kolloidzeitschr. **22**, 72 u. 143 (1918); Zsigmondy u. Bachmann, Zeitschr. f. anorgan. Chem. **103**, 119 (1918). Über einen einfachen Ultrafiltrierapparat siehe: Zsigmondy, Zeitschr. f. angew. Chemie **26**, 447 (1913).

kann man also durch Ultrafiltration die Eiweißkörper von ihren kolloiden Spaltlingen, den Albumosen, trennen, und auch die letzteren noch in Untergruppen zerlegen[1]).

Es braucht aber wohl kaum gesagt zu werden, daß natürlich nicht allein die Dispersität über die Filtrierbarkeit entscheidet; vielmehr sind vor allem Einflüsse der Adsorption vorauszusehen, und es kann zunächst direkt wundernehmen, daß überhaupt ein Parallelismus zwischen Teilchengröße und Filtrierbarkeit herauskommt. Es liegt dies zum Teil daran, daß manche der von Bechhold untersuchten Kolloide in der Tat sehr wenig adsorbierbar sind; das gilt vor allem für die kolloiden Metalle, aber auch eventuell für Albumine. Andererseits wurden z. B. die in die Tabelle nicht aufgenommenen Enzyme sowie viele Immunkörper und Farbstoffe, wie Bechhold selbst angibt, vom Filtermaterial stark adsorbiert.

Elektrische Eigenschaften der Suspensionskolloide. Seit den Beobachtungen von Barus und Schneider[2]) und von Linder und Picton[3]) ist es bekannt, daß fast alle Kolloide elektrisch geladen sind; infolgedessen wandern sie in einem Potentialgefälle entweder zur Anode oder zur Kathode. Bei gefärbten Solen kann man dies in einfacher Weise mit einem Gefäß von der in Abb. 39 wiedergegebenen Form nachweisen: Das innere U-Rohr ist bis zu den Hähnen mit dem Sol gefüllt, der übrige Apparat mit destilliertem Wasser; an den seitlich angebrachten Elektroden wird die Spannung angelegt; nach Öffnung der beiden Hähne steigt das Sol in dem einen Schenkel des U-Rohrs und sinkt in dem andern. — Man kann die Bewegung aber auch an einzelnen Ultrateilchen mit Hilfe des Ultramikroskopes beobachten. Whitney und Blake[4]), Burton[5]) u. a. fanden so bei einem Potentialgefälle von 1 Volt/cm für verschiedene Kolloide eine Wanderungsgeschwindigkeit von

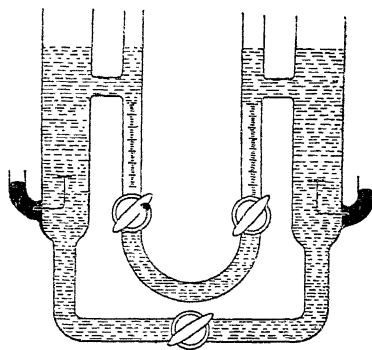



Abb. 39.

[1]) Zur Bestimmung der absoluten Teilchengröße durch Ultrafiltration siehe ebenfalls Bechhold, loc. cit., ferner Hatschek, Kolloidzeitschr. **7,** 81 (1910).

[2]) Barus u. Schneider, Zeitschr. f. physik. Chem. **8,** 278 (1891).

[3]) Linder u. Picton, Journ. Chem. Soc. **67,** 63 (1895).

[4]) Whitney u. Blake, Journ. Amer. chem. Soc. **26,** 1339 (1904).

[5]) Burton, Philos. Mag. (6) **11,** 425 (1904).

$10-40 \cdot 10^{-5}$ cm/sec, mochte es sich um ein positives oder um ein negatives Kolloid, um größere oder um geringere Dispersität handeln. Diese Geschwindigkeit ist ungefähr die gleiche wie bei den Ionen; so ist z. B. die absolute Wanderungsgeschwindigkeit für $Na^{\cdot}$ $46 \cdot 10^{-5}$, für $Ag^{\cdot}$ $58 \cdot 10^{-5}$, für Cl' $68 \cdot 10^{-5}$. Die Geschwindigkeit größerer Partikeln, z. B. von Lycopodium (30 μ) wird von Quincke[1]) zu $25 \cdot 10^{-5}$ angegeben. Es ergibt sich also, daß die suspensionskolloiden Teilchen sowohl mit den Körnern einer Suspension als auch mit den Ionen verglichen werden können.

Linder und Picton haben auch zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß die Richtung der elektrischen Überführung der Kolloide, ihre Kataphorese, wie wir in Anerkennung der Analogie mit den richtigen Suspensionen auch sagen können, oft in deutlicher Beziehung zu der chemischen Natur des Kolloides steht. So wandern z. B. zur Kathode die kolloiden Metallhydroxyde, wie die Hydroxyde von Eisen, Silber, Zirkon, Thor, Cer, Aluminium, Chrom u. a.[2]); kathodische Konvektion zeigen auch die kolloiden basischen Farbstoffe. Zur Anode gehen andererseits Säuren, wie Kieselsäure, Zinnsäure, Gerbsäure, Mastix sowie die kolloiden Sulfosäurefarbstoffe. Auch hierin werden wir wieder an die Suspensionen erinnert; denn auch bei ihnen zeigte sich (s. S. 193), daß die basischen Stoffe positiv, die sauren negativ geladen zu sein pflegen, ja zum Teil handelt es sich sogar hier und dort um dieselben Stoffe, welche einerseits grob dispers, andererseits kolloiddispers mit der gleichen Art Ladung auftreten. Dort wurde als Hauptgrund für das Auftreten dieser Ladungen angesehen, daß von den an und für sich schwer bis unlöslichen basischen Körpern wenigstens einige der leicht löslichen OH-Ionen abdissoziieren, indem sie einen positiv geladenen Komplex zurücklassen, und daß umgekehrt die sauren Körper einige H-Ionen in Lösung senden und dementsprechend die negative Ladung annehmen. Dasselbe Erklärungsprinzip können wir natürlich auch hier anwenden, das im Grunde genommen kein anderes ist als das, mit welchem wir uns die elektrischen Eigenschaften der Elektrolytlösungen klar machen. Wir kommen also wiederum dazu, die Teilchen einer suspensionskolloiden Lösung gerade so, wie diejenigen einer gewöhnlichen Suspension, als Analoga von Ionen aufzufassen. Damit ist zugleich gesagt, daß eine kolloide Lösung, in der man, etwa ultramikroskopisch, die Kataphorese der dispersen Phase

---

[1]) Quincke, Pogg. Ann. **113**, 513 (1861).

[2]) Siehe dazu: W. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904).

beobachtet, selbstverständlich keine freien positiven oder negativen Ladungen führt; man sieht allerdings mit dem Ultramikroskop meist bloß einsinnig geladene Partikel, aber auch die gegensinnig geladenen sind vorhanden, nur sind sie molekulardispers und darum unsichtbar. Eine Kolloidlösung verhält sich also wie eine Elektrolytlösung, in der entweder Anionen oder Kationen exorbitant groß sind[1]).

Ein Zusammenhang zwischen dem Ladungssinn eines Kolloids und seinem chemischen Charakter ist aber keineswegs immer ersichtlich; es ist z. B. nicht ohne weiteres einzusehen, warum die Schwermetallsulfide und vor allem, warum Platin, Gold, Iridium negative Sole bilden; außer oder an Stelle der Potentiale durch Dissoziation müssen hier noch andere Potentiale in Frage kommen. Nun haben wir es zweifellos bei den Kolloiden selten mit chemisch reinen Stoffen zu tun, sondern die disperse Phase ist vom Dispersionsmittel her durch Adsorption „verunreinigt"; bei der Genese der Kolloide durch chemische Reaktion zwischen verschiedenen Stoffen ist eigentlich immer Gelegenheit zur Adsorption, mindestens zur Adsorption der Ausgangsstoffe gegeben. Dazu prädisponiert die enorme Oberflächenentfaltung in den dispersen Systemen geradezu zur Adsorption, und da unter den Ausgangsstoffen sich meist auch Elektrolyte befinden, so wird die Adsorption zur Ausbildung von Adsorptionspotentialen führen können (Henri und Mayer[2]), gerade so, wie wir sie früher auch bei den typischen Suspensionen kennen gelernt haben (S. 190). Die Tatsache der „Verunreinigung" ist durch zahlreiche Analysen erhärtet. Schon seit Graham ist z. B. bekannt, daß kolloides $Fe(OH)_3$ von seiner Bildung her stets Chlor enthält (s. S. 175). As_2S_3 enthält H_2S, Ni_2O_3 Na und V_2O_5 NO_3. Aus den Untersuchungen von Lottermoser[3]) am Jodsilbersol geht außerdem hervor, daß die „Verunreinigungen" für die Bildung des Kolloidsystems sogar nötig sind; denn äquivalente Mengen von $AgNO_3$ und KJ geben kein Sol, sondern eine Fällung, vielmehr ist ein kleiner Überschuß des einen der beiden Salze notwendig, damit kolloide Zerteilung zustande kommt, und in der kolloiden Phase von AgJ ist dann NO_3, bzw. K nachzuweisen. Hierauf werden wir später (s. S. 235) noch genauer zu sprechen kommen. Aber auch, daß es sich wirklich um Adsorptionsvorgänge hierbei handelt, ist mehrfach gezeigt worden. So verteilt sich nach Biltz[4]) arsenige Säure auf kolloides $Fe(OH)_3$, nach Lottermoser (loc. cit.) $AgNO_3$ auf kolloides AgJ, nach Duclaux[5]) Chlor auf $Fe(OH)_3$ entsprechend der Adsorptionsisotherme $\frac{x}{m} = ac^{\frac{1}{n}}$. Es spricht also vieles dafür, daß die elektrische Ladung der Kolloidteilchen auch auf Adsorptionspotentiale zurückgeführt werden kann. Will man alsdann den Vergleich zwischen den Teilchen und den Ionen weiter aufrecht

---

1) Billiter, Drud. Ann. **11,** 902 u. 937 (1903); Z. f. physik. Chemie **45,** 314 (1903).

2) Henri u. Mayer, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **139,** 974 (1904).

3) Lottermoser u. Rothe, Zeitschr. f. physik. Chem. **62,** 359 (1908); ferner Lottermoser, Kolloidzeitschr. **2,** Suppl. I, S. IV (1908); ebenda **6,** 78 (1910).

4) Biltz, Zeitschr. f. Elektrochem. **10,** 669 (1904); Journ. chim. phys. **7,** 569 (1909).

5) Duclaux, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **143,** 296 (1906).

erhalten, so würde man die Teilchen als hochkomplexe Ionen und die kolloiden Lösungen als Lösungen besonders kompliziert konstituierter Elektrolyte aufzufassen haben, wie es vor allen Jordis[1]) und Duclaux[2]) betont haben, indem sie die „Verunreinigungen" als „konstitutiv" und „aktiv" hinstellten; ein wesentlicher Unterschied gegen die Ionen bestände nur darin, daß, entsprechend dem Verlauf der Adsorptionsisotherme, die Zusammensetzung der Kolloidteilchen eine wechselnde ist, keine Zusammensetzung nach stöchiometrischen Verhältnissen.

Die Ladung der Kolloidteilchen kann aber auch noch andre Gründe haben. Wir erfuhren ja im vorigen Kapitel, daß im Suspensionsmittel enthaltene Ionen nicht bloß durch Adsorption eine Aufladung der Teilchen herbeiführen können, sondern auch durch Verteilung, indem die kolloide Phase als zweites Lösungsmittel auftritt. Endlich ist an die Coehnsche Regel zu denken, nach der ein Stoff mit höherer Dielektrizitätskonstante sich positiv lädt gegen einen Stoff mit niedrigerer Dielektrizitätskonstante (s. S. 187).

Wenn nach dem Gesagten ein gewisses Quantum von Elektrolyten zu den beinahe regelmäßigen Bestandteilen einer suspensionskolloiden Lösung gehört, so ist doch zu betonen, daß es sich immer nur um sehr kleine Mengen handelt. Die Leitfähigkeit der suspensionskolloiden Lösungen ist daher stets ganz gering und übertrifft oft kaum diejenige von reinem Wasser[3]). Nennenswerte Mengen von Elektrolyt sind sogar direkt mit der Stabilität der Lösungen unvereinbar; es wurde ja bereits gesagt, daß schon relativ kleine Mengen Elektrolyt die disperse Phase ausfällen. Diese wichtige Reaktion soll nun in ihren Einzelheiten erörtert werden.

Die Elektrolytfällung der Suspensionskolloide und der isoelektrische Punkt. Setzt man zu einer suspensionskolloiden Lösung ein gewisses Quantum eines starken Elektrolyten hinzu, so vermindert sich erstens die Wanderungsgeschwindigkeit der Kolloidteilchen; um dies zu illustrieren, sei die Tabelle von S. 189 nach den Versuchen von Burton[4])

Zusatz von $Al_2(SO_4)_3$ in Millimol pro Liter	Wanderungsgeschwindigkeit	Stabilität
0	$-22{\cdot}4 \cdot 10^{-5}$	lange stabil
0·0052	$-7{\cdot}2$	nach einigen Stunden ausgefallen
0·0140	$+5{\cdot}9$	dgl.
0·0284	$+13{\cdot}8$	ca. 4 Tage stabil

[1]) Jordis, Zeitschr. f. Elektrochem. **10**, 509 (1904) u. **11**, 285 (1905); Kolloidzeitschr. **2**, 361 (1908) u. **3**, 13 (1908).

[2]) Duclaux, Journ. chim. phys. **7**, 407 (1909); Kolloidzeitschr. **7**, 73 (1910), ferner Malfitano, Zeitschr. f. physik. Chemie **68**, 232 (1909). Siehe ferner: Pauli u. Matula, Kolloidzeitschr. **21**, 49 (1917) u. Akad. Anzeiger Wien, 1920, Nr. **16**.

[3]) Siehe Picton u. Linder, Journ. of chem. Soc. **71**, 568 (1897); Billiter, Zeitschr. physik. Chem. **45**, 307 (1903) u. **51**, 129 (1905); Duclaux, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **140**, 1468 (1905); Kolloidzeitschr. **3**, 126 (1908); Nordenson, Kolloidzeitschr. **16**, 65 (1913) und viele andere.

[4]) Burton, Philos. Mag. (6) **12**, 472 (1906).

an Silberteilchen oder jetzt präziser gesagt: an einem Silbersol mit Silbersubmikronen noch einmal wiedergegeben (s. S. 226).

Man sieht, wie hier der erste geringe Zusatz von Aluminiumsulfat die Wanderungsgeschwindigkeit verkleinert. Damit Hand in Hand geht nun zweitens eine Verringerung der Beständigkeit, wie die Tabelle in ihrer dritten Kolonne lehrt. Bei weiterem Elektrolytzusatz kann es dann — unter welchen Umständen, werden wir später sehen — zu einer Umkehr der Wanderungsrichtung, also zu einer Änderung des Ladungssinnes kommen, wobei die Stabilität zunächst noch klein bleibt, und bei noch größerem Elektrolytzusatz nimmt dann die Geschwindigkeit ebenso wie die Beständigkeit wieder zu.

Genaue Versuche haben gezeigt — was zuerst von Hardy[1]) bemerkt wurde —, daß die Stabilität am geringsten in der Gegend des „isoelektrischen Punktes" ist, d. h. dann, wenn die Ladung der dispersen Phase gleich Null, also auch die Wanderungsgeschwindigkeit gleich Null ist. Isoelektrisches Verhalten ist aber nicht, wie man oft meint, Vorbedingung für die Instabilität, sondern es genügt schon die Erniedrigung des Potentials auf einen gewissen kritischen Wert, um die Instabilität, die Flockung der dispersen Phase herbeizuführen [Powis[2])]. Im Ultramikroskop beobachtet man dann, daß etwa in einer Lösung mit Amikronen nach dem wirksamen Elektrolytzusatz zuerst Submikronen auftauchen; diese wachsen dann durch Aneinanderlagerung zu größeren Konglomeraten heran, wobei gleichzeitig allmählich die Brownsche Molekularbewegung schwindet; die Konglomerate erlangen weiterhin mikroskopische Dimensionen, und schließlich senken sich die Partikel zu Boden.

Regeln der Elektrolytfällung. Es erhebt sich nun die Frage, wie dieser ganze Vorgang erklärt werden kann. Eine Antwort darauf ist erst möglich, nachdem wir uns über die sehr verschiedene Wirksamkeit der einzelnen Elektrolyte als Flockungsmittel orientiert haben; als Beispiel dafür diene die Ausflockung des Arsensulfids nach Freundlich[3]):

---

[1]) Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33,** 385 (1900).

[2]) Powis, Zeitschr. f. physik. Chemie **89,** 186 (1914); Journ. chem. Soc. **109,** 734 (1916). Ferner: R. Ellis, Zeitschr. f. physik. Chemie **89,** 145 (1914); v. Galecki, Zeitschr. anorg. Chemie **74,** 174 (1912); Zsigmondy, Zeitschr. f. physik. Chemie **92,** 600 (1918).

[3]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **73,** 385 (1910); **44,** 135 (1903); Freundlich u. Schucht, ebenda **80,** 564 (1912). Für das Fällungsvermögen der dreiwertigen Kationen siehe auch Mines, Journ. of physiol. **42,** 309 (1911).

Fällungswerte für das negative suspensionskolloide As_2S_3 in Millimol pro Liter

$\frac{K_3\text{-Citrat}}{3}$	> 240	$MgCl_2$	0·717
		$MgSO_4$	0·810
K-Acetat	110	$CaCl_2$	0·649
$LiCl$	58·4	$SrCl_2$	0·635
$NaCl$	51·0	$Ba(NO_3)_2$	0·687
KNO_3	50·0	$ZnCl_2$	0·685
KCl	49·5	$UO_2(NO_3)_2$	0·642
$\frac{K_2SO_4}{2}$	65·6	$\{CO(NH_3)_5Cl\}\ Cl_2$	0·55
NH_4Cl	42·3	$AlCl_3$	0·093
HCl	30·8	$Al(NO_3)_3$	0·095
$\frac{H_2SO_4}{2}$	30·1	$\frac{Ce_2(SO_4)_3}{2}$	0·092
Guanidinnitrat	16·4	YCl_3	0·073
Strychninnitrat	8·0	$GdCl_3$	0·080
Anilinchlorid	2·52	$In(NO_3)_3$	0·082
Morphinchlorid	0·425	$\{Co(NH_3)_6\}Cl_3$	0·082
Neufuchsin	0·114		

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß die Fällungskraft der einzelnen Elektrolyte außerordentlich differiert; es fällt aber auch gleich auf, daß die Unterschiede gesetzmäßige sind. Vor allem ist hervorstechend, daß hier die Kationen für das Fällungsvermögen der Elektrolyte entscheidend sind, und zwar nach Maßgabe ihrer Wertigkeit; die Salze mit einwertigem Kation sind im allgemeinen viel weniger wirksam, als die mit zweiwertigem, und diese wieder weniger wirksam, als die mit dreiwertigem Kation. Eine Ausnahme bilden nur die organischen Kationen, welche trotz Einwertigkeit große Fällungskraft besitzen. Die Beschaffenheit des Anions ist dagegen einigermaßen gleichgültig; höchstens ist zu bemerken, daß die organischen Anionen die Fällungskraft ihres Kations vermindern.

Das vollkommene Spiegelbild zu diesem gegenseitigen Verhalten von Kolloid und Elektrolyt findet man bei der Untersuchung von positiven Suspensionskolloiden. Hier entscheidet in erster Linie die Wertigkeit des Anions, und wieder sind es unter den einwertigen Anionen die organischen, welche trotz ihrer Einwertigkeit starke Flockung erzeugen (siehe z. B. über die Fällung von $Fe(OH)_3$ S. 229).

Es kehrt sich bei diesen Reaktionen also der Einfluß der elektrischen Ladungen auffallend stark hervor, die chemischen Eigenschaften der beteiligten Stoffe treten hinter ihren physikalischen mehr oder minder zurück, und dadurch erhalten diese Fällungsreaktionen bei den Kolloiden ein ganz eigenartiges Gepräge. Bei den echten chemischen

Reaktionen sind wir es viel eher gewohnt, jede Reaktion als einen Sonderfall zu betrachten; hier gelten allgemeine Regeln, nämlich vor allem erstens der Satz, der von Hardy[1]) zuerst aufgestellt wurde, daß die Flockung der positiven Kolloide hauptsächlich von den Anionen, die der negativen Kolloide hauptsächlich von den Kationen abhängt, und zweitens die schon vor langer Zeit von H. Schulze[2]) aufgestellte Regel, daß die Fällungskraft der wirksamen Ionen eine Funktion ihrer Wertigkeit oder der Zahl der elektrischen Ladungen ist, die sie führen.

Daneben kommen aber auch noch andere Momente in Betracht, nämlich erstens der schon hervorgehobene Einfluß, den die organischen Ionen ausüben[3]).

Ferner spricht die Stärke der Elektrolyte bei ihrem Fällungsvermögen mit. Ein gutes Beispiel dafür ist ein Versuch von Hardy[4]) über die Fällbarkeit des negativen Mastix durch Säuren von verschiedener Stärke. Es zeigte sich, daß Säurelösungen von der gleichen spezifischen Leitfähigkeit ungefähr die gleiche Fällungskraft besitzen; da nun wegen der großen Wanderungsgeschwindigkeit des H-Ions die Leitfähigkeit der Säuren wesentlich durch die $H^{\cdot}$-Konzentration bestimmt ist, so kann man aus dem Ergebnis den Schluß ziehen, daß in den ausflockenden Säurelösungen gleich viel Ionen enthalten sind trotz größter Verschiedenheit der molekularen Konzentrationen:

Fällungswerte in Millimolen p. l.		Spezif. Leitfähigkeit bei 18°.
CH_3COOH	735·3	12·6 . 10—13
$^1/_2\ (COOH)_2$	9·09	14·4
$^1/_2\ H_2SO_4$	4·35	13·2
HCl	3·85	14·5
HNO_3	3·85	14·3 .

Ferner ist bemerkenswert, daß unter den einwertigen Kationen außer den organischen auch das H-Ion und die Schwermetallkationen, wie $Ag^{\cdot}$, sich durch besonders große Fällungskraft gegenüber den negativen Solen auszeichnen, und daß auf der anderen Seite unter den einwertigen Anionen außer den organischen auch das OH-Ion eine entsprechend große Wirksamkeit aufweist. Dies ist, abgesehen von der Tabelle S. 228, aus folgenden zwei Beispielen nach Freundlich[5]) zu ersehen:

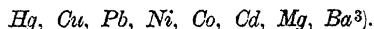
Fällungswerte für negatives Pt-Sol:		für positives $Fe(OH)_3$-Sol.	
$NaOH$	130 Millimol	$NaCl$	300 Millimol
$NaCl$	2·5	Na-Formiat	56
KCl	2·2	Na-Salizylat	20
$AgNO_3$	0·22	Na_2SO_4	0·8

[1]) Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33,** 385 (1900).
[2]) H. Schulze, Journ. f. prakt. Chemie **25,** 431 (1882) u. **27,** 320 (1884).
[3]) Siehe dazu auch Schryver u. Speer, Proc. Roy. Soc. Ser. B, **90,** 631 (1918).
[4]) Hardy, Journ. of physiol. **24,** 301 (1899).
[5]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **73,** 385 (1910).

Sodann ist festgestellt, daß auch die zweiwertigen Kationen untereinander nicht die gleiche Flockungsfähigkeit besitzen. Nach Bechhold[1] und Neisser und Friedemann[2] besteht hier ein Zusammenhang mit der Größe der elektrolytischen Lösungsdrucke, also mit den Werten für die Tendenz der Metalle, in den Ionenzustand überzugehen, bzw. in ihm zu verharren (siehe S. 106). Das Fällungsvermögen der zweiwertigen Kationen nimmt nach den genannten Autoren ab in der Reihenfolge:

$$Hg > Pb > Cu > Cd > Ni > Co > Ba > Mg,$$

die elektrolytischen Lösungsdrucke folgen (nach S. 108) einander in der Reihe:

$$Hg,\ Cu,\ Pb,\ Ni,\ Co,\ Cd,\ Mg,\ Ba$$ [3].

Endlich sei die Hardysche Regel vom überwiegenden Einfluß entgegengesetzt geladener Bestandteile aufeinander noch durch einige besondere Beispiele illustriert. Wir sahen soeben, daß gegenüber einem negativen Sol die Säuren gleicher spezifischer Leitfähigkeit, also gleicher $H^{\cdot}$-Konzentration gleich wirksam sind, ein Dokument dafür, daß es hier auf die H-Ionen als Fällungsmittel ankommt. In der folgenden Tabelle ist dieser Versuch von Hardy noch einmal reproduziert und ihm ein Versuch über die Wirksamkeit derselben Säuren gegenüber dem positiven $Fe(OH)_3$ zur Seite gestellt:

Fällungswerte für negativen Mastix		Spez. Leitf. (18°) . 10^{13}	Fällungswerte für positives $Fe(OH)_3$		Spez. Leitf. (18°) . 10^{13}
CH_3COOH	735·3	12·6	HCl	555·5	1650
$\frac{1}{2}\ (COOH)_2$	9·09	14·4	HNO	500	1589
$\frac{1}{2}\ H_2SO_4$	4·35	13·2	$\frac{1}{2}\ H_2SO_4$	2·0	6·8
HCl	3·85	14·5	$\frac{1}{2}\ (COOH)_2$	2·0	3.4
HNO_3	3·85	14·3	$\frac{1}{2}$ Zitronensäure	0·75	[0.7]

Also gerade diejenigen Säuren, welche wegen ihres reichlichen Abdissoziierens von $H^{\cdot}$ auf das negative Mastix die stärkste Wirkung ausüben, nämlich Salz- und Salpetersäure, wirken auf das positive Eisenhydroxyd wegen der Einwertigkeit ihrer Anionen am wenigsten, während die schwächer dissoziierenden Säuren mit mehrwertigen Anionen hier bei weitem die Oberhand gewinnen[4].

Hardys Regel macht es auch verständlich, daß die β-Strahlen des Radiums positive Kolloide, z. B. Eisenhydroxyd oder Magdalarot, koagulieren, während sie negative Kolloide, wie Silber oder Anilinblau, in Lösung lassen[5].

---

[1]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 406 (1904).

[2]) Neisser u. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 19.

[3]) Siehe auch: Buxton u. Shaffer, Zeitschr. f. physik. Chemie **57**, 47 (1906), und Porges u. Neubauer, Biochem. Zeitschr. **7**, 152 (1907).

[4]) Siehe auch: Henri, Lalou, Mayer u. Stodel, Compt. rend. Soc. de Biol. **55**, 1666 (1903).

[5]) Siehe dazu: Hardy, Proc. Physiol. Soc. 1903; Henri u. Mayer, Compt. rend. Soc. de Biol. **57**, 33 (1904); Jorissen u. Woudstra, Kolloidzeitschr. **8**, 8 (1911); Fernau u. Pauli, ebenda **20**, 20 (1917). Siehe hierzu auch Versuche über das Ausflocken von Kolloiden an Elektroden, z. B. W. Biltz, Zeitschr. f. Elektrochemie **14**, 567 (1908); ferner Fichter, Kolloidzeitschr. **8**, 1 (1911).

Natur der Elektrolytfällung der Suspensionskolloide. Kommen wir nun auf die Frage zurück, wie die Elektrolytfällung der Suspensionskolloide zu erklären ist! Vor allem Freundlich hat darauf hingewiesen, daß ein auffallender Zusammenhang zwischen der Fällungskraft der Elektrolyte, bzw. ihrer Ionen und ihrer Adsorbierbarkeit besteht[1]). Wir brauchen nur die im vorangegangenen Kapitel 4 aufgezählten Tatsachen zu rekapitulieren, um dies zu bemerken.

Es stellte sich dort erstens heraus, daß von negativ geladenen Partikeln besonders positive, von positiv geladenen Partikeln besonders negative Ionen aufgenommen werden (S. 188 u. 194), wir haben also ein Analogon zur Hardyschen Regel.

Zweitens kam auch die Schulzesche Regel vom Einfluß der Wertigkeit schon dort zum Ausdruck; es zeigte sich, daß ein bei suspendierten Teilchen bestehendes Adsorptionspotential von Ionen mit entgegengesetztem Potential bei umso geringerer Konzentration auf einen gewissen Betrag herabgesetzt wird, je höher die Wertigkeit der Ionen (siehe besonders S. 191); hier haben wir das Gegenstück: die Teilchen eines Suspensionskolloids werden von entgegengesetzt geladenen Ionen bei umso geringerer Konzentration auf den für die Ausflockung kritischen Betrag (siehe S. 227) erniedrigt, je höher die Ionenwertigkeit. Es wurde auch eine Erklärung nach Freundlich dafür gegeben, wie bei der Adsorption an Suspensionen die Wertigkeitsregel zustande kommt, die Erklärung ist in der Kurve der Abb. 31 (S. 192) kurz zusammengefaßt; danach müssen die Konzentrationen ein-, zwei- und dreiwertiger Elektrolyte, die nach der Entladung mit den suspendierten Teilchen im Gleichgewicht sind, sich verhalten, wie die Abszissenstücke 1, 2 und 3; die Tatsachen entsprachen der Theorie. In demselben Maße müssen sich nun auch die Fällungskonzentrationen voneinander unterscheiden, wenn es bei der Fällung auf Adsorption des fällenden Ions bis zur Entladung auf das kritische Potential ankommt. Das ist in der Tat der Fall: Freundlich stellte einerseits an einem Arsensulfidsol die Fällungswerte für $NH_4^{\cdot}$, $UO_2^{\cdot\cdot}$ und $Ce^{\cdot\cdot\cdot}$ fest, andererseits untersuchte er die Adsorption derselben Kationen an dem aus der kolloiden Lösung ausgefällten, dann pulverisierten und schließlich als Pulver in Wasser suspendierten Arsensulfid und bestimmte die Adsorptionskurve, welche für alle drei Ionen ungefähr zusammenfällt (siehe S. 191); aus der Kurve berechnete er, der Theorie gemäß, die Fällungswerte. So erhielt er z. B. folgende Zahlen:

Elektrolyt	Fällungswert	
	beob.	berechn.
NH_4Cl	51	56
$UO_2(NO_3)_2$	0·63	0·39
$Ce(NO_3)_3$	0·017	0·020

[1]) Siehe hauptsächlich: Freundlich, Kolloidzeitschr. **1**, 321 (1907), Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 385 (1910), und Kapillarchemie, Leipzig 1909; Ishizaka, Zeitschr. f. physik. Chemie **83**, 97 (1913); Freundlich und Schucht, ebenda, **85**, 641 (1913); Gann, Kolloidchem. Beihefte **8**, 64 (1916).

Die Werte stimmen also hinreichend überein, um als Stütze der Adsorptionstheorie der Kolloidflockung zu gelten.

Drittens wurde bei der Untersuchung der Adsorptionen gefunden, daß unter den einwertigen Anionen die *OH*-Ionen besonders adsorbierbar sind, im selben Sinne zeichneten sich unter den einwertigen Kationen $H^{\cdot}$ und $Ag^{\cdot}$ aus (S. 168, 190 u. 192); ganz dementsprechend finden wir hier, daß OH', $H^{\cdot}$ und $Ag^{\cdot}$ unter den einwertigen Ionen auch an Fällungskraft hervorragen (S. 229).

Ferner hat die Abstufung in der Fällungskraft der zweiwertigen Kationen nach Maß ihres elektrolytischen Lösungsdruckes ein Analogon in ihrem Verhalten gegen Adsorbentien, da nach den Untersuchungen von Morawitz[1]) die Schwermetallionen umso stärker adsorbiert werden, je edler sie sind (S. 175), d. h. je geringer ihre Tendenz ist, Kationen zu bilden (S. 108).

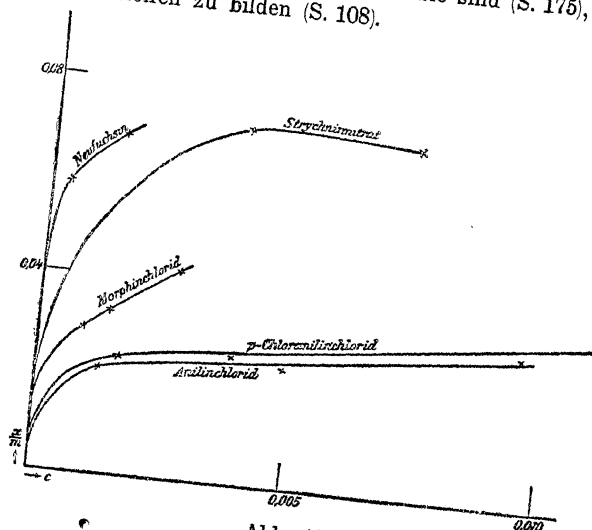



Abb. 40.

Endlich hat Freundlich festgestellt, daß dem starken Fällungsvermögen der organischen Ionen auch ihre Adsorbierbarkeit parallel geht. Er fand z. B. für die in der folgenden Tabelle angeführten organischen Elektrolyte die angegebenen Fällungswerte:

	Fällungswert
Anilinchlorid	4·1
p-Chloranilinchlorid	2·2
Strychninnitrat	0·39
Morphinchlorid	0·36
Neufuchsin	0·30

Die zugehörigen Adsorptionsgrößen sind aus den Kurven der Abb. 40 zu entnehmen. Die Tatsachen stimmen demnach sehr gut zu der Theorie von Freundlich.

Wir haben uns danach vorzustellen, daß die gut adsorbierbaren Ionen schon bei verhältnismäßig niedriger Konzentration sich genügend auf den zunächst entgegengesetzt geladenen Kolloidpartikeln ansammeln, um deren Ladung auf das kritische Potential zu erniedrigen und damit die Flockung einzuleiten.

---

[1]) H. Morawitz, Kolloidchem. Beihefte **1**, 316 (1910).

Was hat nun aber die Adsorption der Ionen und die damit Hand in Hand gehende Entladung der Ultrateilchen mit der Ausflockung zu tun? Auf diese Frage sind mannigfache Antworden erteilt worden; gegenwärtig wird in erster Linie die folgende Ansicht vertreten[1]: zwischen den Ultramikronen bestehen Anziehungskräfte, die zwar nur über kleine Strecken im Umkreis der Teilchen wirken, die aber doch zu einer Aneinanderlagerung führen könnten, da durch die Brown'sche Bewegung die Teilchen fortwährend in die gegenseitige Anziehungssphäre gebracht werden. Der Aneinanderlagerung wirken aber die elektrischen Abstoßungskräfte entgegen, welche von den gleichsinnig geladenen Teilchen aufeinander ausgeübt werden, und diese Kräfte sind um so größer, je größer das Grenzflächenpotential der Teilchen ist. Wenn dann aber durch einen steigenden Elektrolytzusatz die Teilchen mehr und mehr entladen werden, dann muß ein Moment kommen, in dem die Anziehungs- über die Abstoßungskräfte überwiegen, und nun muß die Flockung einsetzen.

Von zahlreichen Beobachtungen, die zugunsten dieser Anschauung zitiert werden können, sollen hier nur folgende erwähnt werden: Wenn die Stabilität der suspensionskolloiden Lösungen mit der Aufladung der Ultrateilchen zusammenhängt, dann ist vorauszusehen, daß das Stabilitätsmaximum mit dem Maximum des Grenzflächenpotentials zusammenfällt. Dies ist in der Tat von Ellis[2] bewiesen worden. Er verwendete als Suspensionskolloid eine feine Emulsion von reinstem Zylinderöl in Wasser, die durch tagelanges Schütteln bereitet war und das Öl in Tröpfchen von ungefähr 10^{-4} cm Radius enthielt. Er untersuchte sodann, wie sich die Stabilität dieser Emulsion ändert, wenn man verschiedene Mengen von HCl oder $NaOH$ zusetzt, und wie dieselben Zusätze das Kontaktpotential der Teilchen gegen das Dispersionsmittel ändern. Das Kontaktpotential ζ wurde aus der kataphoretischen Wanderungsgeschwindigkeit u, dem Potentialgefälle E, in dem die Kataphorese statt hat, der Teilchengröße r und dem Reibungskoeffizienten des Dispersionsmittels η nach der Gleichung von Stokes:

$$\zeta = \frac{6\pi\eta r u}{E}$$

berechnet. Die Stabilität wurde auf zweierlei Weise gemessen, erstens

[1] v. Smoluchowski, Kolloidzeitschr. **21**, 98 (1917), Zsigmondy, Zeitschr. physik. Chem. **92**, 600 (1918). Siehe ferner: Westgren u. Reitstötter, ebenda **92**, 750 (1918).

[2] Ridsdale Ellis, Zeitschr. physik. Chem. **78**, 321 (1911) u. **80**, 597 (1912).

durch Feststellung, in welcher der verschiedenen angesäuerten oder alkalisierten Emulsionen nach gleich langem Stehen die Trübung (Turbidität) ein Maximum, und zweitens, in welcher die Teilchengröße ein Minimum hat. Das Ergebnis dieser Messungen ist in Abb. 41 wiedergegeben. Man sieht, wie bei genau derselben Reaktion des Wassers, entsprechend einer $^1/_{1000}$-norm. *NaOH*, das Kontaktpotential und die Turbidität ein Maximum, die Teilchengröße ein Minimum hat.

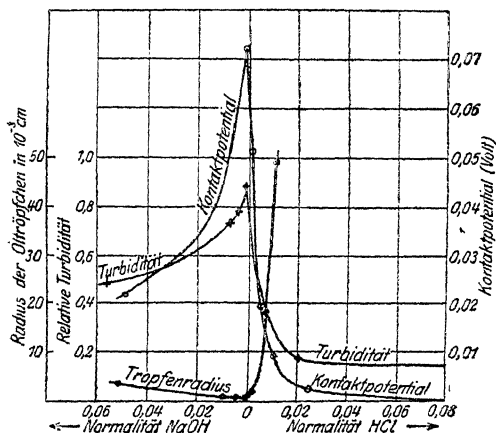



Abb. 41.

Ferner hat die vorgetragene Theorie zur Voraussetzung, daß, wenn die Kolloidteilchen durch steigenden Elektrolytzusatz allmählich mehr und mehr entladen werden, indem ein Ion nach dem andern die zahlreichen Ladungseinheiten, die ein Ultrateilchen offenbar führt, neutralisiert, die Brownsche Bewegung dennoch ungestört weiter besteht. The Svedberg[1]) hat denn auch gefunden, daß, wenn man die Partikeln eines Silbersols mehr und mehr durch $Al^{\cdot\cdot\cdot}$ entlädt, ja sie über den Nullpunkt hinaus sogar positiv umlädt, die Schwingungsamplitude dadurch nicht verändert wird. Erst wenn die Teilchen sich aneinander lagern und größere Aggregate bilden, dann schwindet die Brown'sche Bewegung mehr und mehr.

Irreversibilität der Fällungen. Nachdem wir nun zu einer gewissen Einsicht in das Wesen der Kolloidfällung durch die Elektrolyte gekommen sind, sollen noch einige wichtige Tatsachen nachträglich hervorgehoben werden. Wir sahen, daß es sich gewöhnlich bei der Fällung offenbar um eine Neutralisierung der Kolloidteilchen durch entgegengesetzt geladene Ionen handelt. Dieser Vorgang ist einigermaßen vergleichbar einer gewöhnlichen elektrolytischen Reaktion mit Niederschlagsbildung, z. B. der Verbindung von $Ag^{\cdot}$ mit Cl' zu dem elektrisch neutralen, dem „isoelektrischen“ und als Niederschlag ausfallenden *AgCl*, oder wenn wir statt Cl' J' zusetzen, der Bildung von unlöslichem *AgJ*. Wenn nun für die Entladung des $Ag^{\cdot}$ äquivalente

---

[1]) The Svedberg, die Existenz der Moleküle 1912 S. 105.

Mengen von Cl' und J' nötig sind, so werden auch zur gleich starken Entladung eines Kolloidteilchens äquivalente Ionenmengen erforderlich sein; die Flocken, die bei der Fällung sich absetzen, werden also äquivalente Mengen der fällenden Ionen enthalten müssen. Nach Whitney und Ober[1]) sowie nach Sven Odén[2]) trifft dies auch annähernd zu: so enthielten 100 g von kolloidem Schwefel in den Versuchen von Odén nach Ausfällung mit verschiedenen Chloriden folgende Kationenäquivalente:

Na	1·9
K	1·9
Rb	1·7
Cs	2·1
Ba	1·8
Fe	1·4

Diese Übereinstimmung mit den Elektrolytreaktionen, wie wir sie in ähnlicher Weise schon mehrmals feststellten, erklärt es auch zur Genüge, warum die Ausflockungen der Suspensionskolloide meist irreversibel sind[3]), d. h. man kann im allgemeinen nicht, wie es z. B. bei den hydrophilen Kolloiden gewöhnlich möglich ist (S. 269), das Kolloid wieder in Lösung bringen, indem man den abfiltierten Niederschlag im Wasser suspendiert. Das geht ja aber auch bei dem eben erwähnten AgJ nicht; hier wie dort ist der Niederschlag physikalisch und chemisch nicht dasselbe, was vorher sich in Lösung befand.

Peptisation und Umladung. Etwas anderes ist es, wenn man durch weitere Zusätze nach der Ausfällung wieder Lösung des ausgefällten Kolloids oder — wie Graham es in Analogie zu der Verdauung des kolloiden Eiweißes genannt hat — „Peptisation“ erzielt; dann handelt es sich nur scheinbar um eine Reversion, da das, was zu Anfang in Lösung ist, ein anderer Stoff ist, wie das, was nach der Fällung wieder in Lösung geht. Ein einfaches Beispiel mag das erläutern: Wenn man mit $Hg^{\cdot\cdot}$ und J' einen Niederschlag von HgJ_2 erzeugt, so kann man durch weiteren Zusatz von J' den Niederschlag wieder zum Verschwinden bringen, indem sich die Ionen HgJ''_4 bilden; dann ist also das Quecksilber vor der Fällung als $Hg^{\cdot\cdot}$ in Lösung, nach der Fällung als HgJ''_4. In ganz analoger Weise kann man nach

[1]) Whitney u. Ober, Zeitschr. f. physik. Chemie **39,** 630 (1902).

[2]) Sven Odén, der kolloide Schwefel. Kgl. Soc. der Wissensch. Upsala (Ser. 4), 3 Nr. 4 (1912). Ferner Freundlich, Kolloidzeitschr. **1,** 321 (1907).

[3]) Ausnahmen siehe z. B. bei Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **87,** 1924 (1905).

Lottermoser[1]) zuerst einmal durch Zusammenbringen von $AgNO_3$ und KJ eine kolloide Lösung von AgJ erzeugen, falls man, wie wir übrigens bereits (S. 225) sahen, die beiden Salze nicht in genau äquivalenten Mengen mischt, sondern z. B. $AgNO_3$ in kleinem Überschuß zugibt; es bildet sich alsdann ein Sol, dessen disperse Phase durch einen kleinen Überschuß des absorbierbaren $Ag^{\cdot}$ positiv geladen ist. Gibt man dazu noch etwas KJ, so tritt Ausflockung ein. Fügt man dann aber noch weiter KJ hinzu, so wird das Gerinnsel peptisiert, die disperse Phase von AgJ ist jedoch jetzt negativ geladen durch einen kleinen Überschuß des adsorbierbaren J'[2]). Hier dokumentiert sich also leicht in der Vorzeichenänderung der Ladung, daß eine reversible Reaktion nicht vorliegt, und der Fall ist durchaus analog dem Beispiel von der Reaktion zwischen $Hg^{\cdot\cdot}$ und J', bei der das Quecksilber die Umladung erfährt; nur daß es sich im ersten Fall um Umwandlungen von einem molekulardispersen System, im zweiten um Umwandlungen von einem System geringerer Dispersität handelt.

Derartige scheinbare Umkehrungen der Fällungsreaktionen unter Umladung kommen häufig zur Beobachtung. Ich verweise z. B. auf das Beispiel des negativen Silbersols zurück (S. 226), das nach Burton durch Aluminiumsulfat entladen und gefällt und weiterhin wieder positiv aufgeladen und gelöst wird. Außer dieser „Löslichkeit im Überschuß des Fällungsmittels" kommt es aber auch vor, daß neue Zusätze zur Peptisation führen; Hardy[3]) fällte z. B. das positive $Fe(OH)_3$ mit Citratanionen und brachte dann das isoelektrische Gerinnsel durch etwas Ammoniak unter negativer Aufladung wieder in Lösung[4]).

Die Erklärung für diese Peptisierungen ergibt sich aus der für den gegenteiligen Vorgang der Elektrolytfällung vorgetragenen Anschauung: offenbar bewirkt der peptisierende Elektrolyt, daß die elektrostatischen Abstoßungskräfte von neuem über die Anziehungskräfte die Oberhand gewinnen. In den Niederschlägen sind die Ultramikronen nämlich nicht als miteinander verschmolzen anzusehen, sondern sie sind nur aneinander gelagert; für Schwefel- und Silberhydrosole konnten dies Odén und Ohlon[5]) durch die Feststellung beweisen, daß die

---

[1]) Lottermoser u. Rothe, Zeitschr. f. physik. Chemie **62**, 359 (1908); Lottermoser, Kolloidzeitschr. **2**, Suppl. 1, S. IV (1908), ebenda **6**, 78 (1910).

[2]) Siehe auch Whitney u. Blake, Journ. Americ. Chem. Soc. **26**, 1339 (1904).

[3]) Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900).

[4]) Siehe auch Lottermoser, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 456 (1907); Pelet-Jolivet, Rev. gén. des Matières colorantes **12**, 97 (1908).

[5]) Odén u. Ohlon, Zeitschr. f. physik. Chemie **82**, 78 (1913).

Zahl der Einzelpartikeln nach erneuter Zerteilung ebenso groß war wie vorher.

Bei weiterem Zusatz des peptisierenden Elektrolyten kann übrigens eine erneute Ausflockung zustandekommen; sie rührt dann jedenfalls davon her, daß, wenn etwa, wie in dem vorher genannten Beispiel der Peptisierung des kolloiden *AgJ* mit *KJ*, das Anion zunächst die abermalige Dispersion herbeiführt, bei steigender Elektrolytkonzentration das Kation mehr und mehr von der negativen dispersen Phase angezogen wird, bis ihr Potential von neuem unter den kritischen Wert für die Ausflockung gesunken ist (Kruyt[1]), Powis[2])). Die folgende schematische Darstellung des Verlaufs einer Ausfällung von Mastixsol mit Eisenchlorid bei verschiedenen Konzentrationen nach Buxton und Rahe[3]) gibt davon eine Anschauung; die Kreuze bedeuten Flockung, die Zahl der Kreuze bedeutet ein Maß für deren Stärke:

Eisenchlorid	Mastix				
	1/10	1/60	1/120	1/200	1/300
1/1	+++	++	+	+	+
1/20	+++	++	+	+	+
1/40—1/500	—	—	—	—	—
1/1000	+++	—	—	—	—
1/2000	++	++	—	—	—
1/3000	—	+++	—	—	—
1/4000	—	+++	++	—	—
1/6000	—	++	+++	++	—
1/8000	—	—	+	++	+
1/10000	—	—	—	—	+

Man spricht bei derartigen Ergebnissen in Reihenversuchen von dem Auftreten sogenannnter „unregelmäßiger Reihen", die eben im Gegensatz zu den „regelmäßigen" durch eine zweite Flockenzone ausgezeichnet sind[4]).

Reaktion zwischen mehreren Kolloiden; Einfluß der Zusatzgeschwindigkeit. Nach den gleichen Regeln, wie sie für die Elektrolytfällung der Suspensionskolloide gelten, wirken auch zwei Suspensionskolloide auf-

[1]) Kruyt, Kolloidzeitschr. **22,** 81 (1918).

[2]) Powis, Zeitschr. f. physik. Chem. **89,** 91 (1915); ferner Kruyt u. van der Spek, Kolloidzeitschr. **25,** 1 (1919).

[3]) Buxton u. Rahe, Journ. Medical Research **20,** 113 (1909); Kolloidzeitschr. **5,** 138 (1909); ferner Teague u. Buxton, Zeitschr. physik. Chem. **60,** 469 (1907) u. **62,** 287 (1908); Kruyt u. Adriani, Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam, **27,** 658 (1918).

[4]) Neisser u. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1903 Nr. **11,** Bechhold, Zeitschr. physik. Chem. **48,** 385 (1904).

einander. Linder und Picton[1]) haben zuerst beobachtet, daß sie einander nur zur Flockung bringen können, wenn sie entgegengesetzt geladen sind[2]); so können z. B. die positiven Sole der Hydroxyde von Eisen, Aluminium, Chrom, Thor, Zirkon, und Cer durch die negativen Sole von Platin, Gold, Selen, Cadmiumsulfid, Arsensulfid, Zinnsäure und Mastix gefällt werden. Ferner ist die gegenseitige Ausflockung nur dann eine totale oder wenigstens maximale, wenn ganz bestimmte gegenseitige Mengenverhältnisse eingehalten werden; andernfalls ist die Fällung unvollständig, wie etwa folgendes Beispiel nach W. Biltz lehrt:

Einwirkung von Zirkonhydroxyd auf Arsensulfid.

Zusatz v. mg ZrO_2	Aussehen der Mischung nach 1 Stunde
0·32	klar und homogen
0·65	Fällung, Lösung trüb u. gelb
1·95	völlige Fällung
3·25	Fällung, Lösung trüb u. gelb
6·5	trüb, aber homogen

Wir haben also wiederum das Analogon zur „Löslichkeit im Überschuß des Fällungsmittels", und wiederum ist konstatiert worden, daß die disperse Phase vor der Flockung kataphoretisch entgegengesetzt wandert, als nach Eintritt der Peptisation [Billiter[3])]. Es bilden sich also Komplexe, und dabei umhüllen entweder die überschüssigen positiven Partikel die negativen oder die überschüssigen negativen Partikel die positiven. Michaelis und Pincussohn[4]) haben im Ultramikroskop direkt gesehen, daß, wenn man zu den roten positiven Submikronen eines Indophenolsols die weißen negativen Submikronen eines Mastixsols im Überschuß hinzubringt, die roten Teilchen verschwinden und nur weiße, negativ geladene Partikel übrig bleiben.

Mit der gegenseitigen Einwirkung verschieden geladener Kolloidpartikeln hängt wohl auch ein interessantes Phänomen zusammen, das als Modell für mehrere physiologische Erscheinungen anzusehen sein

---

[1]) Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **71**, 572 (1897).

[2]) Neisser u. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 11; Henri, Lalou, Mayer u. Stodel, Compt. rend. Soc. Biol. **55**, 1666 (1903); W. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904); **38**, 2973 (1905).

[3]) Billiter, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 129 (1905), auch Buxton, Shaffer u. Teague ebenda **57**, 47 u. 64 (1906).

[4]) Michaelis u. Pincussohn, Biochem. Zeitschr. **2**, 251 (1906).

dürfte. Spring[1]) und Freundlich[2]) haben gefunden, daß die Fällungskraft eines Elektrolyten in Abhängigkeit steht von der Zusatzgeschwindigkeit; d. h., eine und dieselbe Elektrolytmenge, der gleichen Menge Kolloidlösung zugefügt, kann bei raschem Zusatz eine totale Ausflockung bewirken, während sie bei langsamem Zusatz die Stabilität nicht oder wenig stört. Das Kolloid „gewöhnt sich" also sozusagen bei langsamem Zusatz allmählich an das störende Mittel. Nach Freundlich ist das vielleicht so zu verstehen, daß bei raschem Zusatz die entladenden Ionen sich nicht gleichmäßig auf alle Kolloidpartikeln verteilen, so daß nun an Stelle der anfänglich gleichen Potentiale Potentialunterschiede zwischen den einzelnen Partikeln zustandekommen, die den Anlaß zu gegenseitiger Anziehung und Ausflockung geben können.

Sedimentierung von Suspensionen; Agglutination. An die Schilderung der Elektrolytfällung der Suspensionskolloide schließt sich sachgemäß die Besprechung von Versuchen über die Entmischung typischer Suspensionen an. Diese Versuche hätten natürlich auch schon im vorigen Kapitel erörtert werden können. Aber die Verhältnisse bei den Suspensionen ähneln wieder so sehr dem Verhalten der Suspensionskolloide, daß es praktischer ist, diese Dinge erst jetzt zu besprechen.

Es ist schon lange bekannt, daß mehr oder weniger stabile Suspensionen durch allerlei Elektrolyte zum Sedimentieren zu bringen sind, während Nichtelektrolyte relativ wirkunglos sind [Barus[3]), Bodländer[4]), Spring[5])]; Spring führte z. B. auch die Deltabildung bei Flüssen zum Teil auf die Vermischung des schlammigen Süßwassers an der Strommündung mit den Salzen des Meerwassers zurück. Äußerlich erinnert dieser Sedimentierungsvorgang dadurch an die Kolloidflockung, daß, wie Bodländer zuerst sah, die einzelnen Teilchen sich nach dem Elektrolytzusatz zu größeren Klumpen zusammenballen. Auch findet man hier wieder, daß die verschiedenen Elektrolyte sich in ihrer Wirksamkeit sehr voneinander unterscheiden; so werden Suspensionen, welche im Potentialgefälle zur Anode wandern, wie Kaolin, Mastix oder

---

[1]) W. Spring, Bull. Acad. Roy. Bdg. [3] **38,** 483 (1900).

[2]) Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chem. **44,** 143 (1903); ferner Höber u. Gordon, Hofmeisters Beitr. **5,** 432 (1904).

[3]) Barus, Beibl. z. Ann. d. Physik **3,** 468 (1878); Americ. Journ. of Science **37,** 122, (1889).

[4]) Bodländer, Nachr. d. Königl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen 1893, 267.

[5]) Spring, Naturwissensch. Rundschau 1887 u. 1896.

Cholesterin [Iscovesco[1])], vornehmlich von den Kationen beeinflußt [Bechhold[2]), Porges und Neubauer[3])]. Das für den Physiologen interessanteste Objekt sind Zellsuspensionen, welche durch Elektrolyte zur „Agglutination" gebracht werden können, wie hier der Terminus, den Gruber in die Bakteriologie eingeführt hat, lautet. Zwar sind die Agglutinationen vieler Zellen mehr mit der Fällung hydrophiler Kolloide zu vergleichen, so daß deren Erörterung erst später am Platze ist (s. S. 274 u. Kap. 9); aber unter bestimmten Umständen verhalten sich Zellsuspensionen ganz wie suspensionskolloide Lösungen. Zu diesen Bedingungen gehört z. B. die Beladung mit einem spezifischem Agglutinin, wobei es im Gefolge der Adsorption des Agglutinins wahrscheinlich zu einer Art Gerinnung oder sonst einer Verfestigung der Zelloberfläche kommt, welche die Bakterien den Suspensionskolloiden ähnlicher macht, als den hydrophilen Kolloiden. Erfolgt nun dieser Prozeß der Beladung der Bakterien mit dem Agglutinin, wie gewöhnlich, im Immunserum, so kann man beobachten, wie sich die Bakterien zu Klümpchen aneinander lagern, „agglutinieren". Bordet[4]) fand aber, daß, wenn die Bakterien in einer salzfreien Lösung mit Agglutinin zusammengebracht werden, dessen Adsorption zwar auch stattfindet, daß ihr aber keine Agglutination nachfolgt; diese tritt erst ein, wenn Salz zugesetzt wird. Der Vorgang der gewöhnlichen Agglutination setzt sich also aus zwei Phasen zusammen, einer, in der durch die Agglutininadsorption die hydrophilkolloiden Zellen in suspensionskolloide umgewandelt werden, und einer, in der das Suspensionskolloid durch die anwesenden Salze ausgeflockt wird. Ein Analogon zur ersten Phase kann man, wie Porges[5]) gezeigt hat, unter Umständen dadurch schaffen, daß man die Bakteriensuspension einfach erhitzt[6]).

Der Flockungsvorgang verläuft nun ganz so, wie bei einer gewöhnlichen Fällung eines Suspensionskolloids[7]), das heißt: eine Ionen-

---

1) Iscovesco, Compt. rend. Soc. Biol. **63**, Heft 38 (1907).

2) Bechhold, Zeitschr. f. phys. Chemie **48**, 385 (1904).

3) Porges und Neubauer, Biochem. Zeitschr. **7**, 152 (1907); auch Kolloidzeitschr. **5**, 193 (1909).

4) Bordet, Ann. Instit. Pasteur **13**, 225 (1899).

5) Porges, Zentralbl. f. Bakteriol. **40**, 133 (1905).

6) Siehe indessen: Eisenberg, ebenda **83**, 472 u. 561 (1919).

7) Joos, Zeitschr. f. Hygiene **36**, 422 (1901); Friedberger, Zentralbl. f. Bakteriol. **30**, 336 (1901); **31**, 109 (1902); Bechhold, loc. cit.; Neisser und Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1904, 465; Porges, loc. cit.; Buxton, Shaffer und Teague, Zeitschr. f. physik. Chemie **57**, 47 u. 64 (1906); Hirschfeld, Arch. f. Hygiene **63**, 237 (1907).

sorte ist vorherrschend wirksam, und zwar hier die Kationen, weil die Zellen, wohl der Konstitution ihrer Plasmahaut aus den anodischen Kolloiden Lecithin (s. S. 189), Cholesterin (Iscovesco, loc. cit.) und Eiweiß (s. S. 189) entsprechend, im allgemeinen selbst anodisch, negativ geladen sind, wie dies für Blutkörperchen [Höber[1])], Bakterien [Bechhold[2])], Cernovodeanu und Henri[3])], Spermatozoen [Lillie[4])] gezeigt worden ist[5]). Die Kationen unterscheiden sich dann weiter in ihrer Fällungskraft nach Wertigkeit, elektrolytischem Lösungsdruck, Adsorbierbarkeit, kurz gerade so, wie wir es bei der Fällung der Suspensionskolloide (s. S. 227 ff.) kennen gelernt haben. Bechhold fand z. B. für Typhusagglutininbakterien folgende Fällungswerte:

KOH	∞	$BaCl_2$	2·5
$^1/_2\,Na_2SO_4$	55	$CaCl_2$	2·3
$NaCl$	25	$MgSO_4$	1·3
$NaNO_3$	25	$Ni(NO_3)_2$	1·3
HCl	1	$HgCl_2$	0·25
$H.CH_3COO$	1	$^1/_2\,Al_2(SO_4)_3$	0·08
$AgNO_3$	1	$^1/_2\,Fe_2(SO_4)_3$	0·04

Unter den einwertigen Kationen ragen also wieder durch ihre Wirksamkeit $H^{\cdot}$ und $Ag^{\cdot}$ hervor, und die Wirksamkeit steigt mit der Wertigkeit.

Ähnlich wie die Bakterienflockung verläuft die Bildung von sogenannten Geißelzöpfen bei Bakterien unter dem Einfluß von Elektrolyten; K. Reichert[6]) zeigte, daß sich die einzelnen Geißelfäden gewisser abgetöteter Bakterien umso leichter zu Zöpfen zusammenlegen, also sozusagen zusammenflocken, je adsorbierbarer das anwesende Kation ist.

Auch bei der Hämagglutination wird nach Rona und György[7]) die Zelloberfläche erst durch das Agglutinin (Ricin) für die Elektrolyte so angreifbar gemacht, daß sich die Blutkörperchen dann wie ein Suspensionskolloid verhalten, während sie von dem Agglutinin allein ohne

---

[1]) Höber, Pflügers Arch. **101,** 607 (1904); **102,** 196 (1904). Auch Hefezellen verhalten sich anodisch.

[2]) Bechhold, loc. cit.

[3]) Cernovodeanu und Henri, Compt. rend. Soc. Biol. **61,** 200 (1906).

[4]) Lillie, Americ. Journ. of physiol. **8,** 273 (1903).

[5]) Über das Vorkommen kathodischen Verhaltens bei einigen Trypanosomenarten siehe: v. Szent-Györgyi, Biochem. Zeitschr. **113,** 29 (1921); ferner Höber, ebenda **67,** 420 (1914).

[6]) Reichert, Zentralbl. f. Bakteriol. I **51,** 14 (1909).

[7]) Rona und György, Biochem. Zeitschr. **105,** 120 (1920).

die Gegenwart von Elektrolyten nicht verklumpt, von den Elektrolyten allein wie ein hydrophiles Kolloid, aber nicht wie ein Suspensionskolloid beeinflußt werden.

Auch das Vorkommen „unregelmäßiger Reihen“ ist hier vielfach beobachtet worden[1]; Buxton und Rahe[2]) geben z. B. folgendes Protokoll für eine Reaktion zwischen Bakterium coli commune und Eisenchlorid:

Eisenchlorid	Bact. coli comm.				
	$^1/_{20}$	$^1/_{60}$	$^1/_{120}$	$^1/_{240}$	$^1/_{320}$
$^1/_1$	+	+	—	—	—
$^1/_{20}$—$^1/_{200}$	+++	+++	++	+	+
$^1/_{300}$	+++	+++	+	+	+
$^1/_{400}$	+++	+++	+	—	—
$^1/_{600}$	++	+++	+++	—	—
$^1/_{1000}$	—	++	+++	—	—
$^1/_{1500}$	—	—	+++	++	+
$^1/_{2000}$	—	—	+	++	++
$^1/_{3000}$	—	—	—	+	++
$^1/_{4000}$	—	—	—	—	+

Die Erklärung dieses Reaktionsverlaufs kann sich an die vorher (s. S. 237) für die unregelmäßigen Reihen gegebene anschließen. Das setzt voraus, daß die Zellen gerade so wie die Teilchen in einer suspensionskolloiden Lösung umgeladen werden können, und daß dies wirklich zutrifft, ist von mir[3]) für Blutkörperchen und Hefezellen, von Teague und Buxton[4]) für Bakterien gezeigt worden; die gewöhnlich negativ geladenen Blutkörperchen können z. B. durch kleine Mengen von $H^{\cdot}$, $Ag^{\cdot}$, $Cu^{\cdot\cdot}$ oder $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ leicht kathodisch gemacht werden. Auch darin ähneln die suspendierten Zellen den Suspensionskolloiden, daß sie nicht bloß durch Ionen, sondern auch durch andere Kolloide fällbar sind. So bringen z. B. nach Landsteiner und Jagič[5]) die positiven Kolloide von $Fe(OH)_3$, $Cr(OH)_3$, Nachtblau die Blutkörperchen zur Sedimentierung. llerdingsA fällen hier auch negative Kolloide, wie Kieselsäure, Molybdänsäure, Wolframsäure. Das hängt damit zu-

---

1) Z. B. Neisser und Friedemann, loc. cit.; Hirschfeld, loc. cit.

2) Buxton und Rahe, Journ. of Medic. Research. **20,** 113 (1909).

3) Höber, loc. cit.; siehe auch Kap. 10 u. 12.

4) Teague und Buxton, Zeitschr. f. physik. Chemie **57,** 76 (1906).

5) Landsteiner und Jagič, Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 3; Münch. mediz. Wochenschr. 1904, Nr. 27. Ferner Hirschfeld, loc. cit. und Teague und Buxton, Zeitschr. f. physik. Chemie **60,** 489 (1907).

sammen, daß die Blutkörperchen zum Teil auch die Eigenschaften hydrophiler Kolloide besitzen (s. S. 283)[1].

Fällung von Suspensionskolloiden durch Elektrolytgemische. Schließlich sei hier noch einer Erscheinung gedacht, welche wegen ihrer Beziehung zu wichtigen physiologischen Experimenten, welche später zu erörtern sind, Interesse verdient. Linder und Picton[2] untersuchten unter anderem auch die Fällungskraft von Elektrolytgemischen und stießen dabei auf die Tatsache, daß bestimmte Elektrolyte sich in ihrer Wirkung gegenseitig hemmen. Wählt man zur Fällung des negativen Arsensulfids Salze mit einwertigem Kation, so zeigt es sich, daß sich in der Mischung zweier solcher Salze die Wirkungen der einzelnen einfach addieren; ebenso, wenn man mit Salzen mit zweiwertigen Kationen arbeitet. Mischt man dagegen ein einwertiges und ein zweiwertiges Salz, so ist die Summe der Wirkungen kleiner, als man erwarten konnte. Die folgende Tabelle, deren Zahlen die zur Fällung eines bestimmten Kolloidquantums eben notwendigen Salzmengen bedeuten, zeigen den Antagonismus aufs deutlichste:

	4·40 $SrCl_2$	
0·30 KCl	+ 4·90 „	berechnet: 4·20 $SrCl_2$
1·20 „	+ 5·55 „	3·60 „
2·70 „	+ 5·65 „	2·60 „
3·00 „	+ 5·30 „	2·40 „

Eine befriedigende Erklärung dieser Beobachtung steht noch aus. Bei den hydrophilen Kolloiden werden wir ähnlichem begegnen.

Der Einfluß von Nichtleitern auf die Stabilität der Suspensionskolloide. Nach allem Vorangegangenen wäre es zu erwarten, daß die Nichtleiter keine sonderlichen Wirkungen auf Suspensionen und suspensionskolloide Lösungen ausüben. Und in der Tat haben Barus[3] und Bodländer[4] angegeben, daß Alkohole, Äther, Aldehyde, Zucker u. a. in Suspensionen, z. B. von Kaolin, keine Flockung erzeugen; Freundlich[5] fand das Gleiche beim Arsensulfidsol. Aber man darf diesen Befund nicht verallgemeinern. Spiro[6] machte schon vor längerer

[1] Weitere Angaben über Agglutination, Ladung und Umladung von Zellen s. Kap. 9.

[2] Linder und Picton, Journ. Chem. Soc. **67**, 63 (1895). Siehe auch Blake, Americ. Journ. of Science **16**, 433 (1903).

[3] Barus, Amer. Journ. of Science **37**, 122 (1889).

[4] Bodländer, Nachr. kgl. Ges. d. Wissensch. Göttingen 1893, 267.

[5] Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chem. **44**, 136 (1903); s. auch Wo. Ostwald, Kolloidchem. Beihefte **10**, 204 (1919).

[6] Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).

Zeit darauf aufmerksam, daß kolloidales Eisenhydroxyd von größeren Alkoholmengen, von 60% Propylalkohol oder von einem Gemisch aus 30% Methyl- und 50% Amylalkohol ausgefällt werden kann; auch O. Lehmann[1]) sah chinesische Tusche und kolloide Farbstoffe nach Alkoholzusatz ausfallen. Hieran anknüpfend zeigten dann neuerdings Freundlich und Rona[2]), daß zahlreiche oberflächenaktive Nichtleiter das Eisenhydroxydsol ausflocken, wofern noch außerdem kleine, an sich unwirksame Mengen von Elektrolyt anwesend sind, und daß ihre Wirkung mit ihrer Oberflächenaktivität zunimmt. So steigt z. B. die Fällungskraft in der homologen Reihe der Urethane gemäß der Traubeschen Regel für die Oberflächenspannungserniedrigung (s. S. 168), und die sehr stark oberflächenaktiven Kampfer und Thymol üben eine besonders intensive Wirkung aus. Freundlich und Rona stellen sich die Wirkung der Nichtleiter als eine Sensibilisierung der anwesenden Elektrolyte vor. Nämlich indem die oberflächenaktiven Stoffe sich an der Grenze zwischen disperser Phase und Dispersionsmittel ansammeln, würde das Grenzflächenpotential entsprechend der Coehnschen Regel (s. S. 187) sinken; denn die Dielektrizitätskonstante der oberflächenaktiven Nichtleiter ist geringer als die des Wassers. Infolgedessen könnten aber schon viel kleinere Elektrolytmengen als sonst die disperse Phase über das kritische Potential hinaus entladen. Dieser Deutung entspricht es auch, daß nach Freundlich und Rona z. B. in Gegenwart von Kampfer oder Thymol die Ultrateilchen des Eisenhydroxyds im Potentialgefälle verlangsamt wandern[3]). Auch für Kaolinsuspensionen, mit denen schon Bodländer arbeitete, läßt sich zeigen, daß geeignete Mengen kapillaraktiver Nichtleiter die Sedimentierung deutlich, wenn auch nicht stark beschleunigen [Rona und György[4])]. Eine Verminderung der Viskosität des Suspensionsmittels kommt als Erklärung nicht in Frage, da im Gegenteil die Viskosität durch die Zusätze meist etwas erhöht wird oder unbeeinflußt bleibt. Auch hier könnte die Sensibilisierung der in kleinen Mengen in der Suspension anwesenden Elektrolyte das Maßgebliche sein.

Oberflächenspannung und Viskosität suspensionskolloider Lösungen. Von besonderen Eigenschaften der suspensionskolloiden Lösungen sind

---

[1]) O. Lehmann, Zeitschr. f. physik. Chem. **14**, 157 (1894).

[2]) Freundlich und Rona, Biochem. Zeitschr. **81**, 87 (1917); siehe auch Kruyt und van Duin, Kolloidchem. Beihefte **5**, 269 (1914).

[3]) Siehe hierzu auch: Billiter, Zeitschr. f. physik. Chem. **45**, 327 (1904); **51**, 129 (1905).

[4]) Rona und György, Biochem. Zeitschr. **105**, 133 (1920).

bisher fast unerwähnt geblieben die Oberflächenspannung und die Viskosität (s. S. 176). Beide haben, wie wir noch sehen werden, für die Systematik und die Theorie der kolloiden Lösungen ein nicht geringes Interesse. Von Linder und Picton[1]) sowie von Zlobicki[2]) ist gezeigt worden, daß die Oberflächenspannung der suspensionskolloiden Lösungen geradeso wie die vieler grober Suspensionen fast mit derjenigen reinen Wassers übereinstimmt. Desgleichen ist von Friedländer[3]) und von Woudstra[4]) gezeigt, daß Metallsole die gleiche innere Reibung haben, wie Wasser, und daß eine Suspension, die durch Eintropfen von 10 ccm einer 1 %igen alkoholischen Kolophoniumlösung in 150 ccm Wasser entsteht, dieselbe Viskosität hat, wie wenn die 10 ccm Alkohol ohne Kolophonium im gleichen Quantum Wasser gelöst werden. Diese Einflußlosigkeit der dispersen Phase auf die Reibung des Dispersionsmittels besteht aber nur für den freilich oft verwirklichten Fall, daß erstere einen kleinen Bruchteil des Systems ausmacht. Theoretisch [A. Einstein[5])] wie praktisch [Bancelin[6]), Bingham und Durham[7]) u. a.] ist für Suspensionen gezeigt, daß dann die Reibung mit dem Gehalt an disperser Phase steigt nach einer Gleichung:

$$\eta' = \eta\left(1 + k\frac{v}{V}\right),$$

wo η' die Reibung der Suspension, η die des Dispersionsmittels, v das Volumen der dispersen Phase, V das Gesamtvolumen und k einen Koeffizienten bedeutet, der für starre sphärische Teilchen gleich 2·5 ist (s. auch S. 246). Die innere Reibung nimmt also linear mit dem Volumen der dispersen Phase zu und ist unabhängig von der Teilchengröße[8]).

Die hydrophilen Kolloide. Mit der Erörterung dieser besonderen Gruppe von Kolloiden betreten wir im Gebiete der Kolloidchemie nun erst recht eigentlich den Boden, aus dem die Physiologie Nahrung zieht; denn die wichtigsten Kolloide des Protoplasmas, die Eiweißkörper, die Leimsubstanzen, die Gummiarten, die Lezithine, rechnen

---

[1]) Linder und Picton, Journ. of Chem. Soc. **67**, 72 (1895).

[2]) Zlobicki, Bull. Acad. de Cracovie 1906, 488; ferner Freundlich u. Leonhardt, Kolloidchem. Beihefte **7**, 206 (1905).

[3]) Friedländer, Zeitschr. f. physik. Chemie **38**, 385 (1901).

[4]) Woudstra, ebenda **63**, 619 (1908).

[5]) A. Einstein, Ann. d. Physik **19**, 289 (1906); **34**, 591 (1911); ferner: Hatschek, Kolloidzeitschr. **7**, 301 (1910); **8**, 34 (1911); **12**, 238 (1913); v. Smoluchowski, ebenda **18**, 190 (1916).

[6]) Bancelin, Kolloidzeitschr. **9**, 154 (1911).

[7]) Bingham und Durham, Amer. Chemic. Journ. **46**, 278 (1911).

[8]) Siehe dagegen: Odén, Zeitschr. f. physik. Chem. **80**, 709 (1912).

zu den hydrophilen Kolloiden, und die interessantesten Reaktionen der hydrophilen Kolloide spielen sich zwischen ihnen und den Salzen der Alkalien und der alkalischen Erden ab, also denjenigen Salzen, welche zu den regelmäßigen Bestandteilen des Protoplasmas gehören. Freilich haben wir es hier mit einem Abschnitt der Kolloidchemie zu tun, der sich von dem eben behandelten Gebiet nicht einfach definitionsmäßig abgrenzen läßt. Denn die hydrophilkolloiden Lösungen, deren nahe Verwandtschaft mit den molekulardispersen Systemen schon einmal (s. S. 210) hervorgehoben wurde, schließen sich einerseits in mancher Beziehung an die echten Lösungen an, in anderer Hinsicht ähneln sie dagegen den Suspensionen, und der Überblick wird dadurch erschwert, daß ein wechselvolles Verhalten nötigt, die Erscheinungen bald von diesem, bald von jenem Standpunkt aus zu betrachten.

Beginnen wir in der Besprechung der Eigenschaften der hydrophilkolloiden Lösungen gerade mit denjenigen, welche bei den suspensionskolloiden Lösungen zuletzt erwähnt wurden, Oberflächenspannung und Zähigkeit!

Oberflächenspannung und Viskosität hydrophilkolloider Lösungen. Während die Oberflächenspannung bei den suspensionskolloiden Lösungen meist mit der des Wassers übereinstimmt, erniedrigen die hydrophilen Kolloide im allgemeinen die Spannung, wie dies auch viele echt gelöste Stoffe tun. Beides ist bereits früher (S. 176) erörtert worden. Nach dem Gibbs-Thomsonschen Theorem (S. 159) müssen sich die hydrophilen Kolloide also in der Grenzfläche Lösung—Luft ansammeln. Auch davon war bereits die Rede, speziell von der Eigenart dieser Ansammlung, welche bei den hydrophilen Kolloiden zur Bildung fester Oberflächenhäutchen führt (S. 178), durch die die Beständigkeit des beim Schütteln der Lösungen gebildeten Schaums erklärlich wird (S. 179).

Auch die Zähigkeit oder innere Reibung des Wassers wird durch die hydrophilen Kolloide im Gegensatz zu den Suspensionskolloiden absolut und relativ sehr gesteigert. 1 Prozent Gelatine erhöht z. B. die Viskosität des Wassers um etwa 29 %, während 1 % Rohrzucker nur um 2·45 % und 1 % Kochsalz nur um 1·6 % erhöhen. Damit im Zusammenhang steht es, wenigstens zum Teil, daß die hydrophilkolloiden Lösungen nur sehr langsam die Poren eines Filters passieren. Dieser große Einfluß auf die Viskosität ist auf die erwähnte Tendenz zur Wasseranlagerung nach Art in Lösung befindlicher Moleküle oder, wie wir hier auch sagen können, auf die Tendenz zur Quellung zu beziehen. Nach der Gleichung von Einstein (S. 245) sollte ja die

Verteilung von 1% Gelatine als disperse Phase in Wasser als Dispersionsmittel die Reibung nur wenig steigern. Geschieht es doch, so weist das eben darauf hin, daß ein großer Teil des Dispersionsmittels durch Verankerung am Kolloid unter Bildung größerer Aggregate mit zur dispersen Phase wird. Wir hätten uns alsdann vorzustellen[1]), daß eventuell die gequollenen Kolloidpartikeln sogar nahe aneinander rücken, bei Bewegungen der Lösung sich aneinander vorbeischieben und sich gegenseitig deformieren, so daß ein Teil des Druckes, der die visköse Lösung in Bewegung versetzt, zur Überwindung elastischer Kräfte aufgewendet werden muß. Jedenfalls macht es Hatschek wahrscheinlich[2]), daß z. B. in einer 6prozentigen Lösung von Kasein die disperse Phase schon 60, bei 9·4% sogar 88% vom Gesamtvolumen einnimmt.

Optische Eigenschaften der hydrophilen Kolloide. Auch bezüglich der optischen Eigenschaften unterscheiden sich die hydrophilen Kolloide im allgemeinen deutlich von den Suspensionskolloiden. Das tritt besonders bei der ultramikroskopischen Prüfung hervor. Zwar geben die hydrophilkolloiden Sole ein deutliches Tyndallphänomen, das von dem hindurchfallenden Strahlenkegel abgebeugte Licht ist linear polarisiert; aber gegen das oft so glänzende ultramikroskopische Bild des Gewimmels zahlloser funkelnder Teilchen, das ein suspensionskolloides Sol gewährt, sticht das meistens nur wenige schwach leuchtende Ultramikronen enthaltende Bild etwa eines Eiweiß- oder Gelatinesols auffallend ab. Dieser Unterschied wird, wie schon einmal ausgeführt wurde (s. S. 213), durch die Annahme erklärt, daß den Ultrateilchen der hydrophilen Kolloide reichlich Wasser adhaeriert oder eingelagert ist, daß infolgedessen der Unterschied in den Brechungsexponenten von disperser Phase und Dispersionsmittel nur gering, und daß vielleicht auch die Abgrenzung der Teilchen gegen ihre Umgebung unscharf, fließend ist. Dem entspricht auch das röntgenographische Verhalten nach Scherrer[3]), demzufolge ein Suspensionskolloid, wie disperses Gold oder Silber, aus kleinsten Krystallsplittern besteht, während Gelatine und Eiweiß amorph sind.

Besonderes Interesse beansprucht das optische Verhalten beim Übergang des Solzustandes in den Gelzustand. Manche hydrophile

---

[1]) Siehe hierzu: Friedländer, Zeitschr. f. physik. Chemie. **38**, 385 (1901); Hatschek, Kolloidzeitschr. **8**, 34 (1911); W. R. Hess, ebenda **27**, 154 (1920); Rothlin, Bioch. Z. **98**, 34 (1919); J. Loeb, J. of gen. phys. **3** u. **4** (1920—1921).

[2]) Hatschek, Kolloidzeitschr. **12**, 238 (1913). Ferner Schibig (unter Zangger) Dissertation Zürich 1913.

[3]) Scherrer, Nachr. d. kgl. Ges. d. Wissensch. Göttingen 1918, **98**.

Kolloide, wie z. B. Gelatine, Agar, Stärke, Karamel, sind bekanntlich durch die Bildung relativ starrer elastischer Gallerten ausgezeichnet, deren Struktur zu erforschen umso wichtiger ist, als die Gallerten wegen ihrer Konsistenz und Formbeständigkeit abgesehen von ihren chemischen Eigenschaften oft mit dem Protoplasma verglichen worden sind. Bei der mikroskopischen Untersuchung auch mit starken Systemen erweisen sich nun die genannten Gallerten als völlig strukturlos, und auch die ultramikroskopische Untersuchung belehrt darüber, daß die Gallerten und die homogenen Lösungen sich höchstens graduell voneinander unterscheiden. Menz[1]) fand nämlich, daß im Verlauf der Abkühlung einer stärkeren Gelatinelösung bei der Erstarrung zur Gallerte zwar in dem diffus erhellten Gesichtsfeld zahlreiche Submikronen auftauchen, also bei der Gallertenbildung eine deutliche Zunahme der Heterogenität zustande kommt, daß aber auch bei der Abkühlung einer wenig konzentrierten Lösung, welche nicht erstarrt, die Bildung von Submikronen einsetzt, so daß von einem ausgesprochenen Unterschied in beiden Fällen nicht die Rede sein kann[2]), und gerade bei einer relativ konzentrierten wasserarmen Gallerte von Gelatine findet man — ebenso wie bei einem stark verdünnten Sol — besonders wenige Ultrateilchen, während die mittleren Konzentrationen daran reicher sind. Bütschli[3]) glaubte allerdings den Beweis für das Vorhandensein einer bestimmten Struktur in den Gallerten erbracht zu haben, indem er zeigte, daß, wenn man aus einer wässerigen Gallerte, einem „Hydrogel", das Wasser durch Alkohol oder Xylol verdrängt, in dem „Alkoholgel" oder dem „Xylolgel" netzige Strukturen sichtbar werden, und er meinte, die Strukturlosigkeit der Hydrogele sei nur eine scheinbare, bedingt durch die große, fast völlige Übereinstimmung in den Brechungsexponenten der beiden Phasen der heterogenen Gallerte. Aber besonders nach der ultramikroskopischen Untersuchung der Gallerten muß man wohl sagen, daß die Strukturen der Alkohol- und Xylolgele in den Hydrogelen nicht präformiert waren, sondern erst bei der Auslaugung des Wassers entstanden (W. Pauli). Es gibt allerdings auch ganz anders geartete Gele hydrophiler Kolloide, wie die Gallerten aus

---

[1]) Menz, Zeitschr. f. physik. Chemie **66,** 129 (1908).

[2]) Siehe ferner v. Weimarn, Kolloidzeitschr. **4,** 133 (1909); **6,** 277 (1910); Bachmann, ebenda **9,** 312 (1911) u. Z. anorg. Chem. **73,** 125 (1912); Zsigmondy, ebenda **11,** 145 (1912).

[3]) Bütschli, loc. cit. Ferner Unters. über mikroskop. Schäume. Leipzig 1892. Über den Bau quellbarer Körper. Göttingen 1896; auch Quincke, Drudes Ann. **7—11** (1902, 1903).

nalonsaurem Barium, aus Seifen oder aus Fibrin[1]), die aus einem Gevebe kleiner und kleinster Kriställchen bestehen, dessen Spalträume on dem Dispersionsmittel erfüllt sind, und zwischen diesen und den vorer genannten Gelformen gibt es zahlreiche Übergänge. Eine Gallerte wird larum in jedem Fall dem Auspressen von Flüssigkeit einen gewissen Viderstand entgegensetzen, in einem Fall wegen der Adhäsion in den apillaren Spalten des Kristallgewebes, im anderen wegen der „Hydrohilie" des Kolloids, also einer Art chemischer Bindung durch Restalenzen, oder wie man sich die Hydratbildung sonst vorstellen mag.

Osmotischer Druck und Quellungsdruck der hydrophilen Kolloide. ls wurde bereits (s. S. 215) ausgeführt, daß die direkte Messung des smotischen Drucks im Osmometer bei kolloidalen Lösungen ganz allemein dadurch erleichtert ist, daß zahlreiche Membranen sich gegenber diesen Lösungen als semipermeable verhalten. Dementsprechend st gerade bei den hydrophilkolloiden Lösungen der osmotische Druck on physiologischer Seite häufig bestimmt worden. Die gefundenen Verte sind natürlich entsprechend dem niedrigen „Molengehalt" im allemeinen klein. So maß Starling[2]) bei Blutserum gegen das Ultraltrat des Serums als Außenlösung 30—40 mm *Hg*, Lillie[3]) fand für ·25 % Albumin 18—18·4, Hüfner und Gansser[4]) für ungefähr 5 % lämoglobin 60 mg *Hg*.

Die Forderung der van 't Hoffschen Theorie der Lösungen, daß ler Druck proportional der Konzentration steigt, findet sich gewöhnlich icht erfüllt. Dies hat verschiedene Gründe; bei den meisten Messungen varen der Kolloidlösung kleine Mengen von Elektrolyt beigemengt, die ehr schwer zu entfernen gewesen wären, und die an sich die Drucknessung auch nicht zu beeinträchtigen brauchen, da die Osmometernembran ja für sie durchlässig ist. Aber, wie wir noch genauer erırtern werden, können die Elektrolyte je nach ihrer Konzentration ınd je nach ihrem Verhältnis zu dem Kolloidgehalt den Dispersitätsınd Hydratationsgrad der kolloiden Phase verändern und können vor illem durch Entwicklung eines Donnanschen Gegendrucks (s. S. 216)

---

[1]) Siehe dazu: Flade, Zeitschr. anorg. Chem. **82**, 173 (1913); Bachmann, Kolloidz. **11**, 145 (1912); Stübel, Pflügers Arch. **156**, 374 (1914).

[2]) Starling, Journ. of physiol. **24**, 317 (1899).

[3]) Lillie, Americ. J. of physiol. **20**, 127 (1907). Siehe ferner Moore un Parker, ebenda **7**, 261 (1902), Moore u. Roaf, Biochem. Journ. **2**, 34 (1906) Adamson u. Roaf ebenda **3**, 422 (1908); Roaf Quart. J. exper. physiol. **3**, 7 ı. 171 (1910); Reid, J. of physiol. **31**, 438 (1904).

[4]) Hüfner u. Gansser, Arch. f. Physiol. 1907, 209.

den osmotischen Druck des Kolloids scheinbar vermindern. Nur bei sehr sorgfältiger Vermeidung unkontrollierter elektrolytischer Beimengungen oder bei ihrer möglichst vollständigen Ausschließung kommt man zu Ergebnissen, die der van 't Hoffschen Theorie entsprechen.

Dies gilt vor allem für die Messungen von Hüfner und Gansser (l. c.) an reinen Hämoglobinlösungen aus Pferde- und Rinderblut. Wenn man aus dem *CO*-Bindungsvermögen des Hämoglobins einerseits, aus seinem *Fe*-Gehalt andrerseits das Molekulargewicht unter der Annahme berechnet, daß 1 Molekül Hämoglobin 1 Molekül *CO* bindet und ein Atom *Fe* enthält, so kommt man beide Male zu einem Molekulargewicht von ungefähr 16700. Hüfner und Gansser maßen nun den osmotischen Druck von Hämoglobinlösungen von verschiedenem Gehalt in Pergamenthülsen und berechneten aus Druck und Konzentration ebenfalls das Molekulargewicht. Sie fanden für Rinderhämoglobin im Mittel 16321, für Pferdeblut 15115. Diese Werte stimmen so gut mit dem vorher angegebenen aus chemischen Daten errechneten überein, daß man daraus schließen kann, daß das Hämoglobin in seiner Lösung offenbar molekular verteilt ist. Hier ist also die nahe Verwandtschaft zwischen den hydrophilen Kolloiden und den echten Lösungen schlagend erwiesen.

Die von der Theorie der Lösungen geforderte Proportionalität zwischen osmotischem Druck und Konzentration, die, wie gesagt, selten festgestellt ist, findet sich auch recht gut in einer Versuchsreihe von Sörensen[1]), in welcher der von Albumin ausgeübte Druck bei Gegenwart von etwa 15,4 % Ammonsulfat gemessen wurde:

% Eiweiß-*N*	osmotischer Druck in cm Wasser
0·5033	20·89
1·0151	40·20
1·5064	61·69
1·9706	85·15

Geht man zu immer größeren Konzentrationen der hydrophilkolloidalen Lösungen über, so findet man stets, daß der osmometrisch bestimmte Druck weit rascher ansteigt als die Konzentration, ähnlich wie auch im Gebiet der konzentrierten echten Lösungen eine auffallende Disproportionalität herrscht (siehe S. 28). Dies tritt am auffälligsten in Erscheinung, wenn man den hydrostatischen Druck bestimmt, den ein trocknes hydrophiles Kolloid zu entwickeln vermag,

[1]) Sörensen, Z. physiolog. Chem. **106**, 1 (1919); siehe ferner W. Biltz, Z. physik. Chem. **91**, 705 (1916).

'enn es befeuchtet wird, und nun das Wasser als Quellungswasser ufnimmt, indem es sich in eine Gallerte umwandelt. Vermöge des ɔ entstehenden Quellungsdrucks können bekanntlich große Felsıassen auseinander gesprengt werden. Die Beziehungen zwischen uellungsdruck und Wassergehalt der quellbaren Substanz wurden ıerst von Reinke[1]) genauer untersucht und zwar nach einem Prinzip, as auch für die osmotische Druckmessung Anwendung findet, und das 'üher in der Abbildung 1 (s. S. 18) skizziert wurde. Das „Oedometer" on Reinke bestand aus einem Metallblock, in den eine zylinderırmige Vertiefung eingebohrt war. In diese wurden lufttrockene cheiben von Laminaria eingelegt und mit Vasser übergossen; dann wurde rasch ein ı die Vertiefung passender Stempel aufgeɜtzt, der von zahlreichen Löchern durchohrt war, der Stempel mit verschiedenen ewichten belastet und der zugehörige uellungsgrad bestimmt. Auf diese Weise ınd er den in der folgenden Kurve (Abb. 42) usgedrückten Zusammenhang zwischen em Wassergehalt W (ccm Wasser/ccm luft'ockene Substanz) und dem von der quelınden Laminaria entwickelten Druck P.

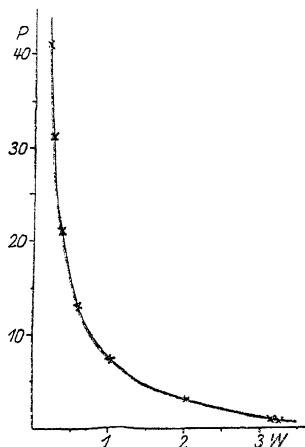



Abb. 42.

Man sieht, daß der Quellungsdruck weit ıscher ansteigt als die Kolloidkonzentration ı der Gallerte[2]), und daß durch die Bindung der ersten Wassermenge an ein trockenes quellbares Kolloid als .usdruck seiner Affinität zum Wasser oder seiner Hydrophilie gewaltige 'rucke erzeugt werden müssen.

Hiernach läßt sich also die Quellung mit der Bildung einer konɜntrierten Lösung in Analogie setzen. Aber auch in anderer Hinicht haben wir es mit Parallelerscheinungen zu tun, wie vor allem on J. R. Katz[3]) dargelegt worden ist. Wenn man eine „ideale" verünnte Lösung eines Krystalloids weiter verdünnt, so wird dabei ebenso 'enig Wärme gebildet, wie wenn man ein Gas auf einen größeren laum verteilt. Anders wenn man eine konzentrierte Lösung verdünnt! etzt man z. B. zu Schwefelsäure oder zu Glyzerin Wasser hinzu, so

---

[1]) Reinke, Hansteins botan. Abhandl. **4**, 1 (1879).

[2]) Über genauere Messungen s. Posnjak, Kolloidchem. Beihefte **3**, 417 (1912).

[3]) J. R. Katz, Koninkl. Akad. van Wetensch. Amsterdam 1911, 958 u. 975; olloidchem. Beihefte **9**, 1 (1918).

erfolgt die Mischung unter positiver Wärmetönung, und die Wärmeentwicklung ist pro ccm zugefügten Wassers umso größer, je höher die Konzentration der Lösung, um mit zunehmender Verdünnung nach einer hyperbolischen Kurve kleiner und kleiner und schließlich Null zu werden, wenn die Lösung eine „verdünnte" geworden ist. Die Wärmetönung wird dabei als das Kennzeichen einer Hydratbildung des sich lösenden Stoffes aufgefaßt; sie wird Null, wenn alle Affinitäten zum Wasser abgesättigt sind.

Nun ist seit langem bekannt [Wiedemann und Lüdeking[1]], daß auch die Quellung ein Vorgang mit positiver Wärmetönung ist, und daß genau wie beim Mischen so auch beim Quellen die Wärmetönung um so geringer ist, je weiter die Quellung schon fortgeschritten ist, wie z. B. die folgenden alten Angaben von Rodewald[2]) für Stärke verschiedenen Wassergehalts als quellbare Substanz zeigen:

% Wasser	Wärmemenge bei Quellung ad maximum
0·23	28.11
3·23	20·97
8·16	12·43
12·97	7·33
19·52	2·91

Ferner verweist Katz darauf, daß die Erscheinung der Volumkontraktion bei Zusatz von Wasser, welche auch nur bei den konzentrierten Lösungen und nicht bei den verdünnten vorkommt, auch die Quellung charakterisiert, und daß die Kontraktion beide Male wiederum mit fortschreitender Absättigung der Hydrophilie nach der Hyperbelfunktion abnimmt. Besonders beweisend für das Bestehen der Analogie zwischen Quellen und Sichlösen sind die Versuche von Katz über die Zunahme der Dampfspannung des Wassers mit dem Quellungsgrad einerseits und mit der Verdünnung andererseits; in beiden Fällen nimmt nämlich die Dampfdruckkurve den S-förmigen Verlauf, welcher von der van der Waalschen Theorie der Mischungen und von Nernsts Theorie der sogenannten „idealen konzentrierten Lösungen" gefordert wird. Dies wird durch die folgenden beiden Abbildungen illustriert. Abb. 43 stellt die Verhältnisse für Fibrin, Abb. 44 für Phosphorsäure dar. Auf der Abszisse sind die Mengen Wasser (w) in g, bezogen auf 1 g wasserfreie Substanz (für Abb. 43 als „Quellungs-

[1]) Wiedemann u. Lüdeking, Wied. Ann. der Physik **25**, 145 (1885).

[2]) Rodewald, Zeitschr. f. physik. Chemie **24**, 206 (1897); Rodewald u. Kattein, ebenda **33**, 586 (1900).

ade“ zu bezeichnen), angegeben, auf der Ordinate die zugehörigen ampfspannungen (t).

Lösung und Quellung muß man danach als wesensverwandte orgänge ansehen, wenn sie auch wohl nicht in Anbetracht der relativen Formbeständigkeit und der Verschiebungselastizität der Gallerten miteinander identifiziert werden dürfen (s. dazu besonders S. 247).

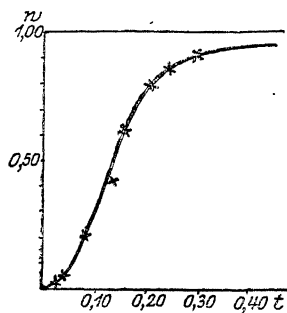



Abb. 43.

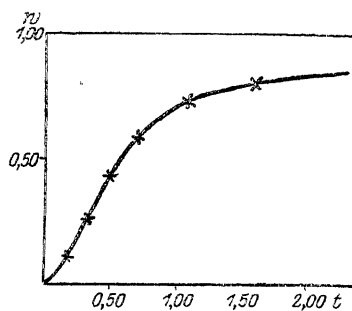



Abb. 44.

Diffusionsvermögen der hydrophilen Kolloide. Nach van ’t Hoft ıd Nernst ist es der osmotische Druck, welcher die Diffusion gester Stoffe aus der Lösung ins reine Lösungsmittel bewirkt (S. 45). er osmotische Druck ist aber eine Funktion der molekularen Konntration, also der Anzahl der in der Volumeinheit gelösten Teilchen. ei der relativ groben, wenn auch eventuell molekularen Zerteilung er Stoffe in den kolloiden Lösungen ist darum die treibende Kraft er Diffusion nur eine kleine. Dennoch wird seit langem angegeben, ıß Kolloide, z. B. Eiweiß, ein wenn auch ganz geringes iffusionsvermögen haben. Sorgfältige Messungen an Eiweißörpern und an anderen organischen Kolloiden, besonders auch an nzymen, welche von R. O. Herzog und Kasarnowski[1]) durchgeführt wurden, haben die alten Angaben, die zum Teil schon auf raham und Stefan zurückgehen, bestätigt. Die von Herzog und asarnowski gefundenen Diffusionskonstanten $\left(\frac{\text{qcm}}{\text{sec}} \cdot 10^7\right)$ liegen etwa wischen 3 und 7, während, wie wir früher (S. 46) sahen, die Diffusionsonstanten mancher Kristalloide etwa 50—100 betragen (siehe auch ap. 11).

[1]) R. O. Herzog u. Kasarnowski, Zeitschr. f. Elektrochem. **13,** 538 (1907); iochem. Zeitschr. **11,** 172 (1908); Herzog u. Polotzky, Zeitschr. f. physik. Chem. **7,** 449 (1914); ferner Euler, Hedelius und Svanberg, Zeitschr. f. physiolog. hemie **110,** 190 (1920).

Ultrafiltration hydrophiler Kolloide. Die Ultrafiltration weist bei den hydrophilen Kolloiden wieder eigenartige Züge auf, die sie von der Ultrafiltration der Suspensionskolloide (siehe S. 221) unterscheidet. Wenn man eine kolloidale Lösung durch ein Ultrafilter schickt, so könnte man meinen, daß der Filtrationsdruck, der zur Abpressung des Ultrafiltrats eben ausreicht, in jedem Fall nur sehr gering zu sein braucht, da ja doch nur der osmotische Druck zu überwinden ist, der entsprechend der geringen Dispersität bei den Kolloiden nur klein ist. Dem widerspricht aber die Erfahrung. Zwar passiert das Dispersionsmittel einer suspensionskolloiden Lösung in der Tat oft schon bei kleinem Überdruck das Filter; sobald es sich aber um die Abtrennung der dispersen Phase einer hydrophilkolloiden Lösung handelt, werden in der Praxis häufig Drucke von mehreren Atmosphären verwendet, es sei denn, daß es sich nur um die Filtration einer sehr verdünnten Lösung handelt. Die Erklärung hierfür folgt unmittelbar aus den vorangegangenen Darlegungen. Nämlich das Dispersionsmittel ist in den hydrophilkolloiden Lösungen nur zum Teil „frei", zum Teil aber durch Quellung der dispergierten Partikeln gebunden. Aus der großen Viskosität vieler hydrophilkolloider Lösungen bei etwas höherem Gehalt wurde erschlossen, daß darin sogar das meiste Wasser in großen kohärenten und elastisch deformierbaren Komplexen festgelegt ist (s. S. 246); soll auch dieses Wasser bei der Ultrafiltration mit abgetrennt werden, dann gilt es also nicht bloß, den osmotischen Druck zu überwinden, sondern auch die Hydratationsaffinitäten oder kurz gesagt den Quellungsdruck. Da aber die Ultrafiltration nichts anderes ist als eine Umkehrung der Osmose, so ist eigentlich schon in dem Abschnitt über den osmotischen Druck und den Quellungsdruck der hydrophilen Kolloide gesagt, daß deren Ultrafiltration eventuell einen enormen Druckaufwand erfordert[1]).

Einfluß von Säuren und Laugen auf den osmotischen Druck und die Quellung eiweißartiger Kolloide. Von der größten Bedeutung für zahllose Fragen der Physiologie ist das Studium des Einflusses der Elektrolyte auf die hydrophilen Kolloide. Mit den mannigfaltigsten Methoden, durch Bestimmung des osmotischen Druckes, der Quellbarkeit, der Viskosität, der Fällbarkeit durch Alkohol, der Leitfähigkeit, der optischen Aktivität, der Refraktion, des ultramikroskopischen Verhaltens und anderer Eigenschaften hat man sich bemüht, die außerordentlich komplizierten Verhältnisse aufzuklären; aber die Ergebnisse erwecken bislang den Eindruck, daß diese Wissenschaft noch

[1]) Siehe dazu Wo. Ostwald, Kolloidzeitschr. **23**, 68 (1918).

ınz im Werden begriffen ist, ja in vieler Hinsicht sogar noch in den nfängen steckt. Das erschwert natürlich die Darlegung sehr. Aber s soll hier auch gar nicht der Versuch gemacht werden, ein halb- egs abgerundetes Bild der gegenwärtigen Kenntnisse zu vermitteln, ondern es soll vor allem das erörtert werden, was den besonderen wecken dieses Buches dient; die Darstellung soll dabei auch nur auf en Teil der hydrophilen Kolloide Rücksicht nehmen, der im Aufbau er Zellen einen besonders wichtigen Platz ausfüllt, und das sind die weißartigen Stoffe sowie die Lipoide[1]). — In diesem ersten Abschnitt ird zunächst von dem Einfluß der Säuren und Laugen auf die eiweiß- tigen Kolloide die Rede sein.

Wir haben bereits erfahren, daß ebenso wie ihre Bausteine, die minosäuren, auch Eiweiß und Gelatine zu den amphoteren Elektro- ten zu rechnen sind (siehe S. 96ff.); als solche sind sie befähigt, nter Bindung von *H*- oder *OH*-Ionen Kationen oder Anionen zu bilden, lso elektrolytisch zu dissoziieren. Ferner sind Eiweiß und Gelatine n Sinne früherer Ausführungen (S. 216) Kolloidelektrolyte. Wenn wir eide Eigenschaften zusammenfassen, so können wir hier also von olloidampholyten sprechen. Was nun dieser Begriff an Lösungs- nd Quellungsfähigkeiten in sich schließt, das soll jetzt in erster Linie rörtert werden.

Man kann auch diese Fähigkeiten auf sehr verschiedene Weise ntersuchen; das eine wichtige Ergebnis, das wir voranstellen wollen, t, daß osmotischer Druck, Quellbarkeit, Geschwindigkeit er Gelbildung, Fällbarkeit mit Alkohol und Viskosität der olloidampholyte im allgemeinen durch die Säuren und augen gleichsinnig beeinflußt werden, und dies Ergebnis er- cheint von vornherein verständlich unter dem Gesichtspunkt, daß die enannten Eigenschaften sämtlich als Ausdruck einer variablen Affinität um Lösungsmittel, einer variablen Hydrophilie, angesehen werden önnen[2]). Dies parallele Verhalten wird übersichtlich durch einige Kur- en illustriert, welche Versuche von J. Loeb an Gelatine wiedergeben.

---

[1]) Genaueres hierüber findet sich in W. Pauli, Kolloidchemie der Eiweiß- örper. Dresden 1920.

[2]) Aus der sehr großen Literatur zitiere ich hier folgende besonders wichtige bhandlungen: zur Beeinflussung des osmotischen Drucks durch Säure und auge siehe Lillie, Amer. Journ. of physiol. **20,** 127 (1907), Moore u. Parker, benda **7,** 262 (1902); Moore und Roaf, Biochem. Journ. **2,** 34 (1906); Roaf, uart. J. of experim. Physiol. **3,** 75 u. 171 (1910); Hardy, Journ. of physiol. **33,** 51 (1906); Sackur, Zeitschr. f. physik. Chemie **12,** 672 (1902); Robertson, Journ.

Die Versuche sind folgendermaßen ausgeführt: je 1 g pulverisierte Gelatine wird in Bechergläsern mit je 100 ccm Salzsäure von verschiedener Konzentration ($m/8$—$m/8192$) übergossen und 30 Minuten bei 20° stehen gelassen; dann wird in Meßzylindern das Volumen der Gelatineproben bestimmt, der Überschuß der Salzsäure mehrmals kurz mit destilliertem Wasser weggespült und mit den gequollenen Pulvern je eine 1%ige Lösung hergestellt. Darauf wird in Kollodiumhülsen der osmotische Druck gemessen und die Alkoholzahl, d. h. die Anzahl Kubikzentimeter 95%igen Alkohols ermittelt, mit denen je 5 ccm der Gelatinelösungen bei 20° ausgefällt werden können. Das Ergebnis ist in Abb. 45 dargestellt.

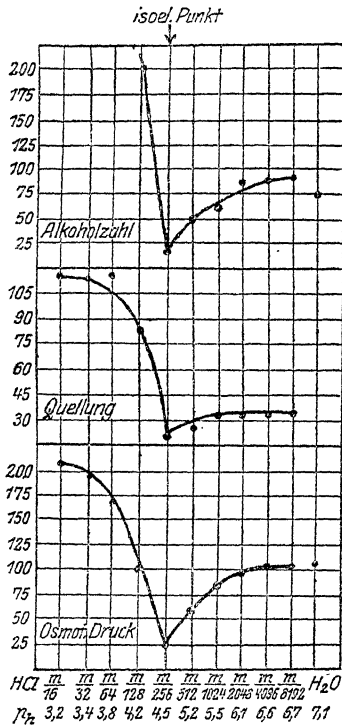



Abb. 45.

Auf der Abszisse sind die HCl-Konzentrationen bzw. die zugehörigen p_h-Werte verzeichnet, auf den Ordinaten die Alkoholzahlen, die Quellungswerte in Millimeter Höhe der Säulen aus Gelatinepulver und die osmotischen Drucke in Millimeter Steighöhe. Es zeigt sich aufs deutlichste, daß alle Werte bei $p_h = 4{\cdot}5$ (genauer 4·7) ein Minimum haben. Dieser selbe Reaktionspunkt ist auch noch dadurch ausgezeichnet, daß die Lösung dabei ein Maximum an Opaleszenz aufweist. Hier hat also die Gelatine ein Lösungsminimum, sie hat die größte Ausflockungstendenz. Zugleich verhält sich die Gelatine bei dieser Reaktion isoelektrisch.

Damit gelangt man zu folgender Deutung: entsprechend der Theorie

of phys. chem. **11,** 437 u. 542 (1907); **12,** 473 (1908); **14,** 377 u. 528 (1910); J. Loeb, J. of gen. physiol. **1—3** (1919—21); — zur Beeinflussung der Quellung siehe Spiro, Hofmeisters Beitr. **5,** 276 (1904); v. Schroeder, Zeitschr. f. physik. Chemie **45,** 88 (1903); Wo. Ostwald, Pflügers Arch. **108,** 563 (1905); M. H. Fischer u. Moore, Amer. J. of physiol. **20,** 330 (1907); M. H. Fischer, Pflügers Arch. **125,** 99 (1908) u. das Ödem, Dresden 1910; J. Loeb, l. c., über das Verhalten von Stärke siehe Samec, Kolloidchem. Beihefte **3,** 1 (1912); — zur Beeinflussung der Quellungsgeschwindigkeit s. J. Traube u. Köhler, Internat. Z. f. physik. chem. Biol. **2,** 42 (1915); — zur Beeinflussung der Viskosität siehe Laqueur u. Sackur, Hofmeisters Beitr. **3,** 193 (1903); Hardy, l. c.; W. Pauli mit Handovsky u. Wagner, Biochem. Z. **18,** 340 (1909); **24,** 239 (1910); **25,** 510 (1910); **27,** 296 (1910); J. Loeb, l. c.; — für die Fällbarkeit durch Alkohol s. Schorr, Biochem. Z. **37,** 424 (1912); J. Loeb, l. c.

ɜr Ampholytdissoziation ist die Gelatine bei $p_h = 4{\cdot}7$ am schwäch-
en dissoziiert (siehe S. 96), der von ihr ausgeübte osmotische
ruck muß hier also ein Minimum haben. Ist $p_h < 4{\cdot}7$, so bildet
e Gelatine Kationen, in unserm Fall bildet sich Gelatinechlorid, und
nso mehr, je mehr Säure zugefügt wird; bei neutraler Reaktion ist
ıgegen die Gelatine eine schwache Säure, bildet also bei der Disso-
ation Anionen, und sie dissoziiert noch stärker als Anion, wie wir
hen werden, wenn die Reaktion alkalisch gemacht wird. Die Quel-
ngssteigerung außerhalb des isoelektri-
hen Punktes muß dann in analoger Weise
klärt werden; das quellende System ist
ɔn der kolloidalen Lösung nur durch die
ohärenz der Teilchen der dispersen Phase
ıterschieden. Mit der Quellungssteigerung
ingt hinwiederum die Viskositätssteige-
ıng zusammen. Loeb[1]) hat darauf hin-
ɜwiesen, daß nur, soweit in einer hydro-
ıilkolloiden Lösung Neigung zur Bildung
ɔn gallertigen Aggregaten besteht, die
iskosität durch die Reaktion ebenso stark
ɜändert wird, wie der osmotische Druck
ler die Quellung; in Lösungen von kri-
allisiertem Eieralbumin, in dem solche
ggregatbildung nicht statthat, ändert sich
ıch die Viskosität nur sehr wenig mit
ɜr Reaktion. Die starke Abhängigkeit der
iskosität der Gelatinelösungen von der
eaktion ist also Ausdruck des jeweiligen
uellungsgrades der darin enthaltenen Aggregate.

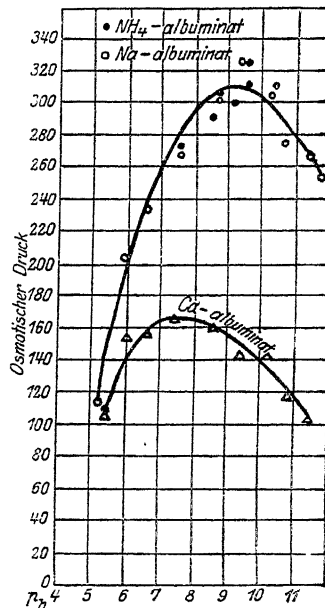



Abb. 46.

Betrachten wir nun zunächst den Einfluß verschiedener Lau-
ɜn und zwar diesmal am Beispiel des Albumins, dessen isoelektrischer
unkt zwischen 5 und 6 p_h gelegen ist. In der nebenstehenden Abb. 46
ach Loeb) ist die Wirkung von $NaOH$, NH_4OH und $Ca(OH)_2$ auf den
smotischen Druck zur Darstellung gebracht. Auffallend ist, daß bei
ı = 7—9 ein Druckmaximum passiert wird; darauf wollen wir vor-
st nicht weiter eingehen. Außerdem zeigt sich, daß die Kurve für
$a(OH)_2$ nur etwa halb so hoch ansteigt wie die Kurve für $NaOH$
ıd NH_4OH. Wie $Ca(OH)_2$ verhält sich auch $Ba(OH)_2$.

[1]) J. Loeb, Journ. of gen. physiol. 3 und 4 (1921—1922).

Knüpfen wir an die vorherige Deutung an, so kann die Drucksteigerung zunächst wieder auf elektrolytische Dissoziation zurückgeführt werden; es bildet sich mehr und mehr Alkali- und Erdalkalialbuminat, das in seine Ionen zerfällt. In der Tat werden die Laugen wie bei einer gewöhnlichen Neutralisation chemisch gebunden, und zwar braucht man, um den gleichen p_h-Wert herzustellen, von den verschiedenen Laugen äquivalente Mengen, also von den Laugen mit einwertigem Kation die doppelte Molenzahl wie von den Erdalkalilaugen. Den geringeren osmotischen Druck, den die letzteren hervorrufen, könnte man dann mit Loeb zunächst darauf zurückführen, daß sich bei der Dissoziation der Erdalkalialbuminate (oder -gelatinate) Komplexionen durch Zusammenlagerung mehrerer Anionen bilden, während die Alkalialbuminate so wie gewöhnliche Alkalisalze dissoziieren. Wir werden sehen, daß Loeb neuerdings zu einer anderen Deutung gelangt ist.

Ähnlichen Verhältnissen wie bei den Laugen begegnen wir auch, wenn wir den Einfluß verschiedener Säuren untersuchen. Die folgende Abb. 47 belehrt über die Wirkung von Salzsäure, Salpetersäure, Trichloressigsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure; diesmal handelt es sich wieder um die Quellung von Gelatine. Wieder zeigt sich, daß wie bei den Laugen vom isoelektrischen Punkt ab die Wirkung mit zunehmender Konzentration bis zu einem Maximum ansteigt, welches hier etwa bei $p_h = 3{\cdot}3$ gelegen ist, und daß dann die Wirkung sich umkehrt. Man sieht ferner, daß die meisten Kurven einander fast überdecken; nur die Kurve für Schwefelsäure fällt heraus, sie erhebt sich ähnlich wie die Kurve für $Ca(OH)_2$ auf Abb. 46 nur etwa bis zur halben Höhe. Weitere Versuche haben gezeigt, daß sich so wie die

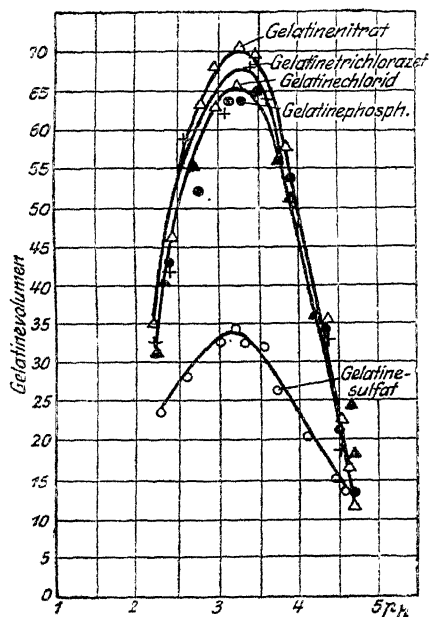



Abb. 47.

vier erstgenannten Säuren auch Bromwasserstoff, Weinsäure, Zitronensäure verhalten, während Oxalsäure eine Mittelstellung einnimmt. Die Deutung hierfür kann ähnlich lauten wie im Fall der Laugen. Es zeigt

sich nämlich, daß, wenn man eine Gelatinelösung von bestimmtem Gehalt mit den verschiedenen Säuren bis zu dem gleichen p_h-Wert ansäuern will, man von den Säuren, die sich ebenso wie Salzsäure verhalten, äquimolare und nicht äquivalente Mengen verbraucht; d. h. auch Säuren, wie Phosphorsäure, Zitronensäure oder Weinsäure verhalten sich wie einbasische Säuren, die bei der Dissoziation des Gelatinesalzes einwertige Anionen bilden, während die Schwefelsäure als zweibasische Säure reagiert, also schon in äquivalenten Mengen ebenso sauer macht wie die Salzsäure. Die Erklärung für die geringere Quellungswirkung der Schwefelsäure könnte also wiederum in einer komplexen Dissoziation des Gelatinesalzes mit mehrwertigem Anion, also des Gelatinesulfats, bestehend in Zusammenlagerung mehrerer Gelatinekationen, gesucht werden. Aber wie gesagt ist Loeb[1]) neuerdings zu einer anderen Deutung übergegangen auf Grund folgender interessanter Feststellung:

Wenn man ein aus einem Kollodiumsack hergestelltes Osmometer mit Gelatinelösung füllt, die Lösung und das Außenwasser mit Salzsäure versetzt und die Gleichgewichtseinstellung abwartet, dann zeigt sich beim Ableiten von Innen- und Außenlösung mit Kalomelelektroden, daß die Grenzfläche zwischen den Lösungen, also die Osmometermembran der Sitz einer Potentialdifferenz ist, wobei die Außenlösung negative, die Innenlösung positive Ladung führt. Dasselbe findet man, wenn man unter Weglassung der Membran eine Gallerte aus Gelatine mit einer Salzsäurelösung ins Gleichgewicht setzt und nun aus der Gallerte und der umgebenden Lösung ableitet. Untersucht man nun weiter die Abhängigkeit dieser Grenzflächenpotentiale von der Salzsäurekonzentration, so erhält man Kurven, welche den Kurven für den Verlauf des osmotischen Drucks und der Quellung (Abb. 47) sehr ähnlich sind; die Kurven beginnen ungefähr bei $p_h = 4{\cdot}7$, also dem isoelektrischen Punkt der Gelatine, steigen mit zunehmender Säurekonzentration zu einem Maximum an und sinken dann wieder bei weiter steigender Säurekonzentration gegen Null ab. Verwendet man statt Salzsäure Schwefelsäure, so nehmen die Potentialkurven abermals den Verlauf der entsprechenden Druckkurven, d. h. das Grenzflächenpotential Gelatinesulfat-Schwefelsäure steigt erheblich weniger an als das Potential Gelatinechlorid-Salzsäure. Die von Loeb gefundenen Werte sind in Abb. 48 wiedergegeben.

Es fragt sich, was dieser Zusammenhang zu bedeuten hat. Was zunächst das Zustandekommen sowie die Größe des Grenzpotential-

---

[1]) J. Loeb, Journ. of general physiol. **3**, 557, 667 u. 691 (1921).

sprungs anlangt, so ist dies darauf zurückzuführen, daß nach Procter[1]) und Loeb im Gleichgewicht zwischen Gelatinechlorid und Salzsäure die $H^{\cdot}$-Konzentration in den beiden Phasen nicht dieselbe ist, sondern im allgemeinen in der Salzsäurelösung überwiegt. Wenn man z.B. eine Gelatinechloridlösung von $p_h = 3{\cdot}5$ in einem Kollodiumosmometer gegen Salzsäure des gleichen p_h dialysiert, dann sinkt p_h alsbald in der Außen- und steigt in der Innenlösung. Die Größe des Konzentrationsunterschieds wechselt je nach dem absoluten Wert der $H^{\cdot}$-Konzentration, sie ist Null im isoelektrischen Punkt der Gelatine, steigt dann mit sinkendem p_h, um bei weiterer Verkleinerung von p_h wiederum auf Null abzusinken. Der Grenzpotentialsprung läßt

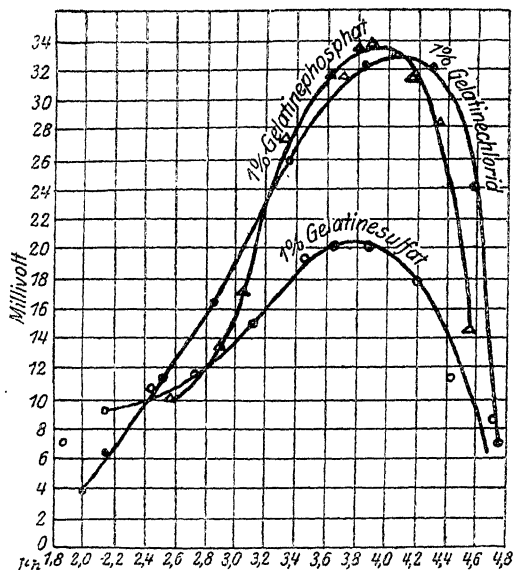



Abb. 48.

sich nun mit Hilfe der Nernstschen Formel (siehe S. 107)

$$\pi = 0{\cdot}0001983\ T \log \frac{C_1}{C_2}$$

als Verteilungspotential berechnen; darin bedeuten C_1 und C_2 die $H^{\cdot}$-Konzentrationen. Das Gesagte ist aus der folgenden Tabelle nach Loeb, die für einen Versuch mit Schwefelsäure gilt, abzulesen:

p_h innen	4·76	4·52	4·34	3·98	3·49	3·12	2·47	2·06	1·57
p_h außen	4·61	4·20	3·99	3·60	3·18	2·88	2·35	2·00	1·54
π ber.	8·8	18·8	20·5	22·2	18·1	14·0	7·0	3·5	1·8
π beob.	6·3	16·3	18·4	19·0	17·4	13·7	8·4	5·8	3·7

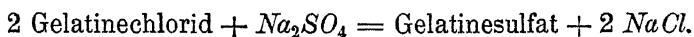
Osmotischer Druck und Quellung der Gelatine ändern sich also gleichmäßig mit dem Verhältnis der $H^{\cdot}$-Konzentrationen außen und innen.

Untersucht man weiter auch die Abhängigkeit der Cl'-Konzentration in der Salzsäure außen von der in der Gelatinelösung bei wechselnden Gehalten, so ergibt sich, daß umgekehrt wie bei $H^{\cdot}$ die Cl'-Konzentration

[1]) Procter, Journ. of chem. Soc. **105**, 313 (1914); Procter u. J. H. Wilson, ebenda, **109**, 307 (1916).

im allgemeinen innen überwiegt, und daß sich das Grenzflächenpotential wiederum nach der Nernstschen Formel berechnen läßt. Daraus folgt, daß $\frac{[H^{\cdot}]_i}{[H^{\cdot}]_a} = \frac{[Cl']_a}{[Cl']_i}$ ist. Diese Beziehung haben wir aber schon einmal (S. 220) bei einem osmotischen Gleichgewicht kennen gelernt, nämlich beim sogenannten Donnan-Gleichgewicht der Kolloidelektrolyte. Wir kommen also zu dem Schluß, den zuerst Procter gezogen hat, daß das Gleichgewicht zwischen einem hydrophilkolloiden Ampholyten und einer Säure oder Lauge, sei es, daß es sich um ein osmotisches oder um ein Quellungsgleichgewicht handelt, als Donnangleichgewicht aufzufassen ist. Geht man vom isoelektrischen Punkt aus (also für Gelatine von $p_h = 4{\cdot}7$), so fehlt zunächst die für das Donnan-Gleichgewicht charakteristische Konzentrationsdifferenz des frei beweglichen Elektrolyten, weil der Ampholyt sich im isoelektrischen Punkt ungefähr wie ein Nichtleiter verhält. Setzt man dann mehr und mehr Säure zu, etwa HCl, so bildet sich mehr und mehr dissoziierendes Gelatinechlorid, und $H^{\cdot}$ wird relativ stärker und stärker nach außen verdrängt (S. 219), bis die höchstmögliche Ionenkonzentration des Kolloidampholyten erreicht ist; bei weiterem Säurezusatz wird die Säurekonzentration dann mehr und mehr über die Ampholytkonzentration überwiegen, und während dementsprechend das Verhältnis der Außen- und Innenkonzentration von $H^{\cdot}$ immer kleiner wird, muß der osmotische Druck, wie die Tabelle S. 219 lehrt, absinken. Daß diese Auffassung von Procter richtig ist, ist von Loeb durch Berechnung des osmotischen Drucks aus den Donnanschen Gleichungen bewiesen worden.

Gleichzeitiger Einfluß von Säure oder Lauge und von Salz auf den osmotischen Druck und die Quellung der eiweißartigen Kolloide. Wenn Säure oder Lauge zu Gelatine zugesetzt wird, so entstehen, wie wir sahen, Salze, in denen die Gelatine je nachdem als Kation oder Anion auftreten kann. Wird zu den Lösungen dieser Gelatinesalze nun noch ein Neutralsalz hinzugefügt, so erfolgt entsprechend dem Massenwirkungsgesetz ein Umsatz ähnlich wie zwischen einem schwer und einem leicht löslichen Elektrolyten, also z. B. folgende Reaktion:

$$2 \text{ Gelatinechlorid} + Na_2SO_4 = \text{Gelatinesulfat} + 2\, NaCl.$$

Dies kann man daraus herleiten, daß Säuregelatine wesentlich nur von den Anionen, Laugengelatine von den Kationen der zugesetzten Salze verändert wird. Bringt man z. B. Gelatinepulver mit HNO_3 von verschiedener Konzentration ins Gleichgewicht, spült die Säurelösung kurz

ab, löst die Gelatine auf und versetzt sie mit $AgNO_3$, so zeigt sich, daß Ag nur gebunden wird, wenn die Gelatine Anion, also $p_h > 4{\cdot}7$ ist, und zwar umso mehr, je weniger sauer die Reaktion ist. Versetzt man dagegen die vorbehandelte Gelatine mit $NaSCN$, so wird SCN nur in denjenigen Proben gebunden, in denen die Säurevorbehandlung bei $p_h < 4{\cdot}7$ stattfand. Dasselbe läßt sich außer auf chemischem Wege auch durch den Verlauf der Quellung, der Fällbarkeit mit Alkohol oder der osmotischen Druckentwicklung beweisen. In der Abb. 49 sind Kurven für den osmotischen Druck von Gelatine bei wechselndem, durch HCl erzeugtem p_h gezeichnet. Die ausgezogenen Kurven bedeuten einen Versuch, in dem außer HCl noch 1/16 Na_2SO_4, die gestrichelten Kurven einen Versuch, in dem noch 1/16 $Ca(NO_3)_2$ mit einwirkte. Man sieht, wie im ersten Fall das zweiwertige Anion nur auf der Seite links vom isoelektrischen Punkt den osmotischen Druck so erniedrigt, wie wir das früher (siehe S. 258) schon kennen gelernt haben, während im zweiten Fall das zweiwertige Kation nur rechts vom isoelektrischen Punkt die entsprechende Wirkung äußert. Dagegen im isoelektrischen Punkt selber, in dem keine Bindung stattfinden kann, mangelt in jedem Fall ein Einfluß.

Abb. 49.

Variiert man nicht bei konstantem Salzgehalt die Säure- oder Laugenkonzentration, sondern untersucht bei einem bestimmten p_h den Einfluß verschiedener Salzmengen, so ergibt sich, daß das Salz mit steigender Konzentration den osmotischen Druck und die Quellung mehr und mehr vermindert. Über die Größe des Effekts entscheidet außer der Konzentration die Wertigkeit des wirksamen Ions. Untersucht man z. B. den Salzeinfluß bei der Säurekonzentration des Quellungs- (bzw. Druck-) maximums der Gelatine $p_h = 3{\cdot}5$ (s. S. 258), so beobachtet man, wie Abb. 50 zeigt, daß Na_2SO_4 den Druck viel steiler zum Abfallen bringt, als $NaCl$. Daß außer der Konzentration allein die Wertigkeit des Anions hier maßgebend ist, erkennt man daran, daß die Salze mit einwertigem Anion wie $NaSCN$, NaH_2PO_4, Na-Azetat u. a. alle ebenso wirken wie $NaCl$, wofern nur dafür gesorgt ist, daß der Vergleich der Salze bei genau dem gleichen p_h vorgenommen wird.

Die Erklärung für die Salzwirkung ist nach Loeb wieder auf der asis der Donnan-Gleichgewichte zu finden. Die Abb. 50 verzeichnet ɜben den Kurven für den osmotischen Druck auch die Kurven für ɪs Grenzflächenpotential π; es zeigt sich, daß die entsprechenden urven zwar nicht einander decken, aber doch einen sehr ähnlichen

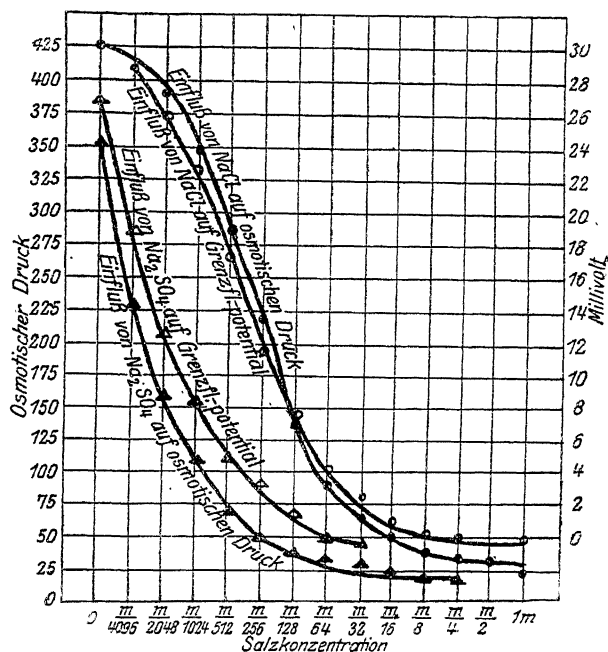



Abb. 50.

'erlauf nehmen, und wiederum bedeuten die Potentialkurven die Ände- ungen im Verhältnis der $H^{\cdot}$-Konzentrationen innerhalb und außer- alb der Gelatinephase, wie die folgende Tabelle lehrt:

	$\frac{m}{\infty}$	$\frac{m}{4096}$	$\frac{m}{1024}$	$\frac{m}{256}$	$\frac{m}{64}$	$\frac{m}{16}$	$\frac{m}{4}$	$\frac{m}{1}$
p_h innen	3·60	3·55	3·46	3·36	3·27	3·30	3·32	3·19
p_h außen	3·09	3·08	3·11	3·16	3·20	3·28	3·30	3·19
π ber.	29·9	28·6	22·3	11·4	4·0	0·6	0	0
π beob.	—	27·6	20·6	11·7	4·1	1·2	1.2	0

Isoelektrisches Verhalten und Instabilität der eiweißartigen hydro- ıhilen Kolloide. Wir erfuhren in den beiden letzten Abschnitten, daß Ʒelatine im isoelektrischen Punkt die geringste Affinität zum Lösungs- nittel hat, und daß sich dies u. a. dadurch bemerkbar macht, daß die

Gelatinelösung im isoelektrischen Punkt am stärksten getrübt ist. Dieser Zusammenhang zwischen Isoelektrizität und Instabilität soll noch etwas genauer untersucht werden, obwohl oder gerade weil er uns schon mehrfach beschäftigt hat. Für die kristalloiden Ampholyte ergab die Theorie (s. S. 96), daß ihr Löslichkeitsminimum erreicht wird, wenn $[H^{\cdot}] = \sqrt{\frac{k_s}{k_b} k_w}$ ist. Diese Theorie ist mit Erfolg auch auf die kolloiden Ampholyte, d. h. speziell die eiweißartigen Verbindungen angewendet worden, welche sich aus kristalloiden Ampholyten, den Aminosäuren aufbauen; das lehrten uns frühere ausführliche Betrachtungen (s. S. 96 ff.). Sehen wir dagegen von dem chemischen Aufbau der Eiweißkörper ab und betrachten wir sie bloß als Kolloide, so können wir zur Erklärung des Zusammenhanges zwischen Isoelektrizität und Instabilität auch unsere an den Suspensionskolloiden gesammelten Erfahrungen heranziehen und die maximale Ausflockungstendenz im isoelektrischen Punkt darauf zurückzuführen, daß die zwischen den einzelnen Kolloidteilchen bestehenden Anziehungskräfte nach ihrer Entladung nicht mehr durch die elektrischen Abstoßungskräfte paralysiert werden, so daß sich größere Aggregate bilden können (s. S. 233).

Ohne nun zunächst zwischen diesen verschiedenen Auffassungsmöglichkeiten zu entscheiden, wollen wir weitere Beobachtungen kennen lernen, die bei den eiweißartigen hydrophilen Kolloiden den genannten Zusammenhang dartun.

Man führt die Versuche am besten folgendermaßen aus[1]: Die Eiweißlösung wird mit geeigneten Puffergemischen, z. B. Essigsäure + Natriumazetat versetzt und auf die Weise die $H^{\cdot}$-Konzentration variiert; da meist nur kleine Säuremengen nötig sind, so bleibt die Konzentration an Gesamtelektrolyt von Mischung zu Mischung annähernd konstant, was für den Erfolg von Wichtigkeit ist (s. dazu S. 279). Man beobachtet nun, wie sich die Gemische verschieden stark und verschieden rasch trüben, und daß ein scharfes oder manchmal auch ein etwas verwaschenes Optimum der Fällung aufgefunden werden kann. Ein Versuch mit Kasein ergab z. B. folgendes:

p_h	5·66	5·35	5·05	4·75	4·44	4·14	3·85
Trübung sofort	—	—	+	++	+	—	—
Trübung nach 5 Min.	—	+	++	Flocken	++	+	—

[1]) Siehe dazu Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. 27, 38 (1910).

Das Maximum der Instabilität liegt also bei $[H^{\cdot}] = 1{\cdot}8 \,.\, 10^{-5}$ oder $p_h = 4{\cdot}74$. Der isoelektrische Punkt kann durch Beobachtung der Kataphorese etwa mit Hilfe des auf S. 223 wiedergegebenen Apparates bestimmt werden. In dieser Weise wurden folgende Feststellungen gemacht[1]):

	p_h im isoelektrischen Punkt	
	Kataphorese	Flockung
Nukleinsäure aus Hefe	—	etwa 0·7
Pankreasnukleoproteid (Trypsin)	3·52	3·5
Eiweiß aus Paratyphusbazillen	—	4·0
Eiweiß aus Typhusbazillen	—	4·4
Gelatine	4·7	4·7
Kasein	4·7	4·7
Serumalbumin	4·7	—
Serumglobulin	5·4	5·4
Oxyhämoglobin	6·75	—
Gliadin	—	9·3

Die isoelektrischen Punkte liegen nach dieser Tabelle bei sehr verschiedenen $H^{\cdot}$-Konzentrationen. Wahrscheinlich beruht das größtenteils auf der verschiedenen chemischen Konstitution, nach der die Eiweißkörper je nachdem mehr Säuren- oder mehr Basencharakter haben (s. S. 100). Der isoelektrische Punkt ist ja nach der vorher angeführten Gleichung von dem Verhältnis der Säure- und der Basendissoziationskonstanten $\frac{k_s}{k_b}$ des Ampholyten abhängig; Nukleinsäure und das Nukleoproteid des Pankreas, denen durch ihren Gehalt an Phosphorsäure der Charakter einer stärkeren Säure zukommt, stehen daher in der Tabelle obenan. In dieser Hinsicht sind also die Eiweißkörper ganz den kristalloiden Ampholyten vergleichbar.

Manche Eiweißkörper flocken im isoelektrischen Punkt nicht aus, wie von den in der Tabelle angeführten das Serumalbumin und das Oxyhämoglobin. Auch dies wird man mehr chemisch als kolloidchemisch auffassen, indem man annimmt, daß nicht nur die Ionen,

---

[1]) Für Serumglobulin u. Kasein siehe Rona u. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **27**, 38 (1910); **28**, 193 (1910), Michaelis u. Pechstein, ebenda **47**, 260 (1913); Serumalbumin Michaelis u. Davidsohn, ebenda **33**, 456 (1911); Hämoglobin Michaelis u. Takahashi, ebenda **29**, 439 (1910); Michaelis u. Davidsohn, ebenda **41**, 102 (1912); Michaelis u. Bien, ebenda **67**, 198 (1914); Michaelis u. Airila, ebenda **118**, 144 (1921); Nukleinsäure Michaelis u. Davidsohn, ebd. **39**, 481 (1912); Pankreasnukleoproteid Michaelis u. Davidsohn, ebenda **30**, 481 (1911); Gelatine Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration 1914, S. 58. Für Lezithin s. Feinschmidt, Biochem. Zeitschr. **38**, 244 (1912).

sondern auch die undissoziierten Moleküle sich durch relativ gute Löslichkeit auszeichnen.

Für die auch im isoelektrischen Punkt löslichen Eiweißkörper, bei denen sich der kataphoretisch gemessene Wert des Punktes nicht durch den Ausflockungsversuch kontrollieren läßt, kann man die Isoelektrizität nach Michaelis[1]) in der Weise bestimmen, daß man die $H^{\cdot}$-Konzentration einer Säure oder Base aufsucht, die bei Zusatz des Ampholyten nicht geändert wird. So fand Sörensen[2]) den isoelektrischen Punkt von Eieralbumin bei $15{\cdot}7 . 10^{-6}$ oder $p_h = 4{\cdot}8$.

Bei dieser Gelegenheit ist auch noch einmal auf die Ausflockung oder mit dem speziellen Terminus die „Agglutination" der Zellen zurückzukommen (s. S. 239). Wir faßten die Zellen in einer Suspension früher sozusagen als disperse Phase eines Suspensionskolloids auf, weil auch sie sich bei Entladung durch geeignete Ionen zusammenballen lassen, so daß die Zellklumpen beschleunigt sedimentieren. Es wurde damals bereits darauf hingewiesen, daß die Zellen in mancher Hinsicht bei ihrer Empfindlichkeit gegen Salzzusätze mehr an die hydrophilen Kolloide erinnern; darauf werden wir noch (s. S. 274) zu sprechen kommen. Hier soll nur die Säureagglutination der Bakterien wegen der Analogie mit dem isoelektrischen Verhalten der Eiweißkörper erwähnt werden. Michaelis[3]) hat gezeigt, daß manche Bakterien bei einer bestimmten $H^{\cdot}$-Konzentration maximal agglutinieren, und daß das Agglutinationsoptimum für verschiedene Bakterienarten bei verschiedenen $H^{\cdot}$-Konzentrationen gelegen ist. So agglutiniert Typhus am stärksten bei $4{\cdot}10^{-5}$, Paratyphus *B* bei $2{\cdot}10^{-4}$, eine bestimmte Sorte von Bacillus enteritis Gaertner bei 10^{-3} $[H^{\cdot}]$. Dagegen gibt es andere Arten, welche unregelmäßig oder gar nicht durch $H^{\cdot}$ zur Agglutination gebracht werden können[4]). Die Bakterien unterscheiden sich also in dieser Beziehung ähnlich voneinander wie die Eiweißkörper.

Der Einfluß der Alkali- und Erdalkalisalze auf die hydrophilen Kolloide bei neutraler Reaktion. Der Inhalt des folgenden Abschnittes beansprucht das besondere Interesse der Physiologen, da sich die meisten Salzwirkungen im Organismus bei angenähert neutraler Reaktion abspielen. Es wird in diesem Abschnitt der Einfluß auf die Quellung, auf den osmotischen Druck und auf die Löslichkeit erörtert werden.

---

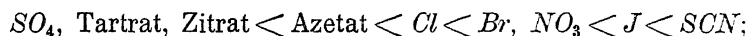
[1]) Michaelis, Biochem. Z. **47**, 251 (1912).

[2]) Sörensen, Z. f. physiolog. Chemie **103**, 104 (1918).

[3]) Michaelis, Deutsche mediz. Wochenschr. 1911 Nr. 21.

[4]) Siehe hierzu Beniasch, Z. f. Immun.-Forschung I. **12**, 268 (1912); Gieszczkiewicz, ebenda **24**, 482 (1916); Eisenberg, Wien. klin Wochenschr. **32**, 222 (1919), Zentralbl. f. Bakteriol. I. **83**, 70 u. 472 (1919).

Die Untersuchungen über die Beziehungen der Neutralsalze zu den e veißartigen Kolloiden wurden durch die allbekannten Untersuchungen v n Hofmeister[1]) inauguriert. Er versenkte u. a. Scheiben aus (latinegallerte in Salzlösungen von äquivalenter Konzentration und v rfolgte die Änderung des Wassergehalts. Um deutliche Ausschläge z bekommen, bedarf es ziemlich hoher Konzentrationen (meist $m/4$ u d stärker). Alsdann zeigt sich, daß, wenn man bei ungeändertem K ution die Anionen variiert, deutliche Unterschiede in der Quellung h rauskommen, ebenso wenn man bei ungeändertem Anion die Kationen v riiert. Die Anionen ordnen sich nach ihrer Wirkung etwa in d e Reihe:

$$SO_4, \text{ Tartrat, Zitrat} < \text{Azetat} < Cl < Br,\ NO_3 < J < SCN;$$

d bei bringen die Sulfate, Tartrate und Zitrate oberhalb einer gewissen K onzentration die Gelatinegallerte zum Schrumpfen, in der gleichen I chtung, nur schwächer wirkt Azetat, während die übrigen bei der g eichen Konzentration die Gelatine in steigendem Maß quellen machen. W eniger deutlich sind die Unterschiede bei den Kationen; man kann f r die Alkalien etwa die Reihe $Li < Na < K, NH_4$ aufstellen; danach f lgen die Erdalkalien bis auf Mg, das eine Mittelstellung einnimmt. I analoger Weise wirken die verschiedenen Salze auf die Temperatur c r Gelatineerstarrung, auf die Erstarrungszeit und auf die V skosität; Sulfate, Tartrate und Azetate begünstigen wiederum die (elatinierung, die Halogenide sowie besonders Rhodanid wirken ihr e tgegen[2]). Auch die Temperatur, bei welcher Stärkekörner in die z r Kleisterbildung führende „Lösungsquellung" eintreten, wird nach S amec[3]) in ähnlicher Weise beeinflußt[4]).

---

[1]) F. Hofmeister, Arch. f. exper. Pathol. **25,** 13 (1888) u. **28,** 210 (1891); f ner Spiro, Hofmeisters Beitr. **5,** 276 (1904).

[2]) Siehe dazu: Pascheles, Pflügers Arch. **71,** 333 (1898); Pauli u. Rona, H fmeisters Beitr. **2,** 1 (1902); v. Schroeder, Z. physik. Chem. **45,** 75 (1903); l ewites, Kolloidzeitschr. **2,** 166 (1907); Freundlich u. Seal, ebenda **11,** 257 (912); J. Traube u. Köhler, Internat. Z. f. physik. chem. Biol. **2,** 42 (1915); I ber, Pflügers Arch. **166,** 602 (1917).

[3]) Samec, Kolloidchem. Beihefte **3,** 1 (1912).

[4]) J. Loeb vertritt die Ansicht (s. bes. J. of gen. physiol. **1,** 559 (1919) u. **3,** ((1920), daß die Hofmeistersche Anionenreihe nur auf Versuchsfehlern beruhe, (r Zusatz von Salzen schwacher Säuren verändere die Reaktion, bei gleichem I seien alle als einwertig auftretenden Anionen gleich wirksam (s. dazu S. 258). l es ist aber sicherlich nicht für die Halogenide einschließlich der Rhodanide zu- t effend, welche Salze starker Säuren sind (s. auch J. Loeb ebenda **3,** 391 (1921); : ch die entquellende Wirkung von Tartrat und Zitrat spricht gegen Loebs . uffassung.

Dem Quellungsvorgang in vieler Hinsicht vergleichbar ist, wie wir sahen, die Entwicklung von osmotischem Druck. Dem entspricht es, daß, wenn man die Druckherabsetzung durch Neutralsalzzusatz (s. S. 262) bei Eiweiß- oder Gelatinelösungen untersucht, man ebenfalls die Hofmeistersche Reihe findet. Die folgende Tabelle nach Lillie[1]) zeigt z. B. für eine 1·25 %ige Lösung von Eieralbumin, daß die Anionen in der Reihenfolge: $SO_4 > Cl > Br > J > NO_3 > SCN$ druckvermindernd wirken:

Salzzusatz	1·25 % Eieralbumin osmotischer Druck in mm Hg
—	21·6
1/24 mol $KSCN$	5·7
KNO_3	5·5
KJ	5·3
KBr	4·8
KCl	4·4
K_2SO_4	3·9

Ein dritter Parallelprozeß ist die Beeinflussung der Löslichkeit. Wiederum hat besonders Hofmeister gezeigt, daß jedes Neutralsalz in charakteristischer Stärke wirkt. Er untersuchte u. a., welche Mengen Salz notwendig sind, um eine Lösung von Hühnereiweiß eben zu trüben; in einem Versuch mit Na-Salzen fand er folgende Werte in Molen pro l:

Zitrat	0·56	Nitrat	5·42
Tartrat	0·78	Chlorat	5·52
Sulfat	0·80	Jodid	∞
Azetat	1·69	Rhodanid	∞
Clorid	3·62		

Wir erhalten also abermals die Reihe: $SCN, J < ClO_3 < NO_3 < Cl <$ Azetat $< SO_4 <$ Tartrat $<$ Zitrat. Das gleiche gilt für die Fällung von Lezithin [Höber[2]), Porges und Neubauer[3])], und hier wie dort gilt, daß die Anfangsglieder der Anionenreihe, besonders SCN und J, manchmal nicht nur nicht fällen, sondern im Gegenteil eine Aufhellung der Lösung hervorrufen. Auch innerhalb einer Gelatinegallerte kann durch Konzentrationssteigerung eine Fällung erzeugt werden; dabei ordnen sich nach Pascheles (l. c.) wiederum die Anionen in die

---

[1]) R. S. Lillie, Amer. J. of physiol. **20**, 127 (1907). Ferner Moore u. Roaf, Biochem. J. **2**, 34 (1907); Roaf, Quart. J. of exper. Physiol. **3**, 75 (1910).

[2]) Höber, Hofmeisters Beitr. **11**, 35 (1907).

[3]) Porges u. Neubauer, Biochem. Z. **7**, 152 (1907).

Reihe: $Cl < $ Azetat $<$ Tartrat $<$ Zitrat $< SO_4$. Die Reihe macht sich ferner bei dem Einfluß der Salze auf die Hitzekoagulation der Eiweißkörper geltend; nach Pauli[1] wird durch kleinere Elektrolytkonzentrationen die Gerinnungstemperatur erhöht und zwar etwa in der Reihenfolge: Tartrat, HPO_4, $SO_4 < Br < NO_3$, $J < SCN$. Auch die Löslichkeit der Globuline in Alkalisalzlösungen nimmt in der Reihe $Cl < Br < NO_3$ zu[2].

Was den Einfluß der Alkalikationen anlangt, so tritt er neben dem der Anionen meist mehr in den Hintergrund; die einzelnen Kationen unterscheiden sich in ihrer Fällungskraft nicht sehr erheblich voneinander (Hofmeister, Pauli). Nach meinen Untersuchungen (l. c.) werden Hühnereiweiß, Serumalbumin und Lezithin durch Chloride etwa in der Reihenfolge: Li, Cs, Na, Rb, K beeinflußt (siehe dazu S. 277). Die Erdalkalikationen wirken im allgemeinen stärker als die Alkalikationen; nur Mg kommt ungefähr den Alkalien an Wirkung gleich[3].

Vergleicht man die Elektrolytflockungen der Eiweißkörper mit denen der Suspensionskolloide, so fällt vor allem auf, daß die hydrophilen Kolloide weit größere Salzmengen zur Flockung erfordern. Ferner ist charakteristisch, daß die Fällungen meist reversibel sind, d. h. Auswaschen mit Wasser bringt die Kolloide wieder in Lösung. Dies Kennzeichen ist so typisch, daß man danach, wie wir (s. S. 210) sahen, die Kolloide auch in resoluble und irresoluble eingeteilt hat. Endlich ist zu beachten, daß manchmal die Neutralsalze je nach der Stellung ihrer Ionen in der Reihe nicht fällend, sondern im Gegenteil lösend wirken. —

Fragen wir nun nach einer Erklärung für die Verschiedenartigkeit der Ionenwirkung, die sich in den Hofmeisterschen Reihen äußert! Ich habe zuerst darauf aufmerksam gemacht[4], daß die gleichen Reihenfolgen, namentlich die Anionenfolge, auch außerhalb des Gebietes der physikalischen Chemie der Kolloide in Gestalt der sog. Neutralsalzwirkungen häufig anzutreffen sind. Am meisten aufklärend wirkt in dieser Beziehung die häufig beobachtete Erschei-

[1]) Pauli, Pflügers Arch. **78**, 315 (1899); Pauli u. Handovsky, Hofmeisters Beiträge **11**, 415 (1908); ferner Spiro, über physik. und physiol. Selektion. Straßburg 1897.

[2]) Hardy, J. of physiol. **33**, 251 (1905).

[3]) Siehe dazu besonders Pauli, Hofmeisters Beitr. **5**, 27 (1903); Porges u. Neubauer l. c.

[4]) Siehe 1. Aufl. Kap. 8 (1902).

nung der Löslichkeitserniedrigung bei schwer löslichen Stoffen durch die Neutralsalze. Namentlich für Gase, wie z. B. Kohlenoxyd, Stickstoffoxydul, Wasserstoff, Schwefelwasserstoff, aber auch für Äthylazetat, Phenylthiokarbamid, Alkohol und andere organische Stoffe ist gezeigt, daß die Löslichkeit beeinträchtigt wird in der Reihe der Anionen: $SCN < J < Br < Cl < SO_4$, während die Kationen der Alkalien weniger ausgesprochen in der Stufenfolge: $NH_4 < K < Na$ wirken[1]).

In sehr einfacher Weise kann man die Löslichkeitserniedrigung bei oberflächenaktiven Stoffen nachweisen, indem man den Einfluß von Neutralsalzzusatz auf die Tropfenzahl untersucht. Es zeigt sich, daß die Salze die Tropfenzahl vergrößern, also die Oberflächenspannung erniedrigen, wobei die Na-Salze im allgemeinen stärker wirken als die K-Salze und die Chloride stärker als die Jodide. Durch den Zusatz wird also offenbar der oberflächenaktive Stoff mehr in die Oberfläche verdrängt[2]). Natürlich können die Salze nur dann so wirken, wenn die Lösungen der oberflächenaktiven Stoffe nicht von vornherein gesättigt sind. Wie zu erwarten, geht der Steigerung der Oberflächenaktivität durch die Salze die Steigerung der Adsorbierbarkeit an Kohle parallel (s. S. 172).

Die Anionenreihe stimmt in diesen Versuchen aufs beste mit der für die Kolloidfällung geltenden überein; so wird der Gedanke an eine Verwandtschaft der beiden Löslichkeitserniedrigungen nahegelegt. In qualitativer Beziehung handelt es sich bei der Löslichkeitserniedrigung um eine in der chemischen Praxis als „Aussalzung“ lange und allgemein bekannte Erscheinung. Demgemäß kann man auch die genannten Kolloidfällungen, so wie es Hofmeister getan hat, unter die „Aussalzungen“ rubrizieren und sie damit zunächst einmal an geläufige Vorgänge anschließen. Eine Theorie ist damit freilich noch nicht gegeben.

Die Löslichkeitserniedrigungen durch die Neutralsalze stehen in Widerspruch mit der van't Hoffschen Theorie der Lösungen oder, wie man etwa auch sagen kann, mit der allgemeinen Anwendung des Henry-Daltonschen Absorptionsgesetzes für die Gase auf gelöste Stoffe überhaupt. Denn danach sollten in verdünnter Lösung befindliche Stoffe einander ganz unbeeinflußt lassen (siehe S. 26). Diese Tatsache, daß die Neutralsalzwirkungen in den Rahmen der Lösungstheorie

---

[1]) Setschenow, Zeitschr. physik. Chemie **4,** 117 (1889); Gordon, ebenda, **18,** 1 (1895); Roth, ebenda **24,** 114 (1897); Euler, ebenda **31,** 360 (1899) u. **49,** 303 (1904); Rothmund, ebenda **33,** 401 (1900) u. **69,** 523 (1909); Biltz, ebenda **43,** 41 (1904); McLauchlan, ebenda **44,** 600 (1903); Knopp, ebenda **48,** 97 (1904); Geffken, ebenda **49,** 257 (1904); Hoffmann u. Langbeck, ebenda **51,** 385 (1905); Steiner, Wied. Ann. **52,** 275 (1894); Mc Intosh, Journ. of phys. Chemistry **1,** 473 (1897); Freundlich u. Seal, Kolloidzeitschr. **11,** 257 (1912). Ferner auch: Rivett, Meddel. K. Vetensk. Akad. Nobelinstitut **2,** Nr. 9 (1911).

[2]) Berczeller, Biochem. Z. **66,** 173 (1914).

nicht hineinpassen, hat lange Zeit im Gefolge gehabt, daß sie von den meisten Physikochemikern ignoriert wurden; heute führt sie zusammen mit vielen anderen ähnlich den geläufigen Vorstellungen widerstrebenden Erscheinungen zu einer allmählichen Umbildung unserer Auffassung von den Lösungen.

Von weiteren Analoga zu den bisher genannten Neutralsalzwirkungen sind vor allem folgende beobachtet worden: 1. verändern die Salze die innere Reibung des Wassers, und zwar gemäß der Anionenfolge: $J < Br, NO_3 < Cl < SO_4$ und der (weniger ausgeprägten) Kationenfolge: $NH_4 < K < Na$[1]); ja es wird sogar in Analogie mit den Quellungsvorgängen wenigstens bei gewissen Konzentrationen die Reibung des Wassers durch Sulfate, Tartrate, Azetate erhöht, durch Chloride, Bromide, Nitrate und Jodide erniedrigt; 2. beschleunigen die Anionen die Verseifung von Estern sowie die Umwandlung von Diacetonalkohol durch Basen in der Reihe: $J < NO_3 < Br < Cl < CH_3COO < SO_4$[2]); 3. erhöhen die Anionen die Oberflächenspannung des Wassers sowie die Grenzflächenspannung zwischen Wasser und Quecksilber in der Reihenfolge: $SCN < J < Br, NO_3 < Cl < SO_4$[3]); in entsprechendem Maß erfährt die Adsorbierbarkeit an Kohle eine Abnahme (s. S. 175); 4. steigt der elektrolytische Lösungsdruck in der Reihenfolge: $J < Br < NO_3 < Cl < SO_4$[4]) (siehe auch S. 108); 5. sind die Anomalien in den Gefrierpunktserniedrigungen, welche stärker konzentrierte Lösungen aufweisen (siehe S. 28), bei verschiedenen Salzen verschieden groß; die Anionen wirken dabei mit in der Reihe: $NO_3 < SCN < Cl < Br < J < SO_4$[5]).

Von der Aufzählung weiterer Neutralsalzwirkungen[6]) soll hier Abstand genommen werden. Alle diese Einflüsse können als Einflüsse auf das Lösungsmittel und seine Eigenschaften aufgefaßt werden. Freundlich[7]) hat sie deshalb passend als lyotrope Einflüsse bezeichnet; das sind Einflüsse auf die verschiedentlich genannte und aus verschiedenen Gründen angenommene Hydratation der gelösten Stoffe[8]). Betrachten wir von diesem Standpunkt aus die eben angeführten Neutralsalzwirkungen!

---

[1]) Sprung, Pogg. Ann. **159,** 1 (1876); Slotte, Wied. Ann. **14,** 13 (1881); Wagner, Zeitschr. f. physik. Chemie **5,** 31 (1890).

[2]) Arrhenius, Zeitschr. physik. Chemie **1,** 110 (1887); Spohr, ebenda **2,** 194 (1888); Koelichen, ebenda **33,** 176 (1900).

[3]) Röntgen und Schneider, Wied. Ann. **29,** 165 (1886); Gouy, Ann. de chim. et phys. (7) **29,** 145 (1903); (8) **8,** 291 (1906); **9,** 75 (1906); Freundlich und Seal l. c.

[4]) Wilsmore, Zeitschr. f. physik. Chemie **36,** 91 (1901) u. **35,** 291 (1900).

[5]) Jones, Zeitschr. f. physik. Chemie **49,** 385 (1904) u. **52,** 231 (1905); siehe auch Nernst, Garrard u. Oppermann, Göttinger Nachr. 1900, 86; Washburn, Journ. Amer. Chemie Soc. **31,** 322 (1909); ferner Biltz, Zeitschr. f. physik. Chemie **40,** 185 (1902) u. Abegg u. Bodländer, Zeitschr. f. anorg. Chem. **28,** 453 (1899); Remy, Zeitschr. physik. Chem. **89,** 529 (1914).

[6]) Siehe dazu: Freundlich, Habilitationsschr. Leipzig 1906, S. 63; J. Traube, Verhandl. d. physik. Ges. **10,** 880 (1908) u. Pflügers Arch. **132,** 511 (1010); ferner auch Nernst, Theoretische Chemie 7. Aufl. S. 409ff. (1913); Spiro, Biochem. Zeitschr. **93,** 384 (1919).

[7]) Freundlich, Kapillarchemie S. 54.

[8]) Siehe dazu z. B. S. 29, 246, 249ff., 253.

So sind z. B. die abnorm hohen Gefrierpunktserniedrigungen, welche bei stärkeren Salzlösungen vorkommen, besonders von Jones als die Folge von Hydratbildungen angesehen worden; die Ionen sollen in verschiedenem Maße Wasser anlagern, SO_4'' am meisten und NO_3' am wenigsten. Infolge dieser Hydratation wird weniger Wasser als Lösungsmittel disponibel, und die Folge ist der niedrigere Gefrierpunkt. Auch die Verschiedenheiten in der elektrolytischen Lösungstension können als der Ausdruck einer verschiedenen Affinität des Elektrodenmaterials zu Wasser aufgefaßt werden; dann würde es zu den beobachteten Gefrierpunktsanomalien passen, daß wiederum SO_4 die größte Affinität zum Wasser äußert. Die Deutung der übrigen Neutralsalzwirkungen als lyotroper Einflüsse ergibt sich so fast von selbst; die Aussalzung der Gase, Kristalloide und Kolloide, ebenso wie die Beschleunigung der Esterverseifung durch die Neutralsalze ist die Folge dessen, was man früher auch als „Wasseranziehungsvermögen" bezeichnete, ein Ausdruck, der seit Aufstellung von van 't Hoffs Theorie aber lange Zeit perhorresziert wurde, jetzt jedoch wieder mehr und mehr an Berechtigung gewinnt; der verschiedene Einfluß auf die Oberflächenspannung bedeutet, daß die Ionen in verschiedenem Maße vom Lösungsmittel festgehalten und so im Innern der Lösung zurückgehalten werden, SO_4 am meisten und J am wenigsten, und auch die Änderungen der inneren Reibung können sinngemäß auf die Komplexbildungen bezogen werden.

Immerhin stellt sich der Ausdeutung der Neutralsalzwirkungen als lyotroper Einflüsse doch auch eine ganze Anzahl von Schwierigkeiten entgegen, die jedoch hier nicht durchgesprochen werden können.

Fragt man schließlich nach einem inneren Grund für die verschiedene Hydratationstendenz der Ionen, so scheint die neuere Entwickelung der Atomphysik zu ergeben, daß die Hydrophilie eines jeden Ions um so größer ist, je kleiner sein Radius und je größer seine Ladung ist[1]. Daraus folgt direkt für die Anionen die Hofmeister'sche Reihe: $SO_4 > Cl > Br > J$, für die Kationen die Reihe: $Ca > Li > Na > K > Rb > Cs$. Warum bei den vorher erörterten Einflüssen der Kationen auf die Eiweißsubstanzen die Alkalihalogenide sich anders, nicht in der Reihenfolge der Atomradien anordnen, wird noch (s. S. 276) besprochen werden.

Zur Erklärung der Neutralsalzwirkungen auf die Eiweißkörper kann man aber von vornherein auch von mehr chemischen Gesichtspunkten ausgehen. P. Pfeiffer und v. Modelski[2] haben nämlich auf die interessante Tatsache hingewiesen, daß die Bausteine der Eiweißkörper, Aminosäuren und Peptide, mit den neutralen Alkali- und Erdalkalisalzen Additionsverbindungen geben von dem Typus $R\langle{}^{COOMe}_{NH_3X}$. Diese Verbindungen kristallisieren, aber nach der Meinung der Autoren präexistieren sie — und das ist für uns von Wichtigkeit — auch schon in der Lösung; sie schließen dies daraus, daß die Neutralsalze die Löslichkeit der Aminosäuren und Peptide unter Umständen steigern können. Pfeiffer und Würgler[3] haben nun weiter festgestellt, daß bei diesen Neutralsalzwirkungen sich mehr oder weniger

---

[1] Siehe Fajans, Naturwissenschaften **9**, 729 (1921).

[2] P. Pfeiffer u. v. Modelski, Zeitschr. physiolog. Chemie **81**, 329 (1912) u. **85**, 1 (1913).

[3] Pfeiffer u. Würgler, ebenda **97**, 128 (1916).

eutlich die Gültigkeit der Hofmeister'schen Reihen hervorkehrt; so nimmt bei lykokoll und Leuzin die Löslichkeit zu in der Anionenfolge: $Cl < SCN < Br < NO_3$ und in der Kationenfolge: $K < Na < Li < Sr$, $Ba < Ca$. Dabei handelt s sich je nach der Kombination von Ionen zu den einzelnen Salzen teils um teigerung und teils um Verminderung der Löslichkeit im Verhältnis zur Löslicheit in reinem Wasser[1]).

Hier würde es also das Nächstliegende sein zu sagen, daß die Löslichkeitseeinflussung auf der Betätigung chemischer Valenzen beruht. Aber diese Art rklärung braucht keinen Gegensatz zu einer physikochemischen, mit einer Hydratldung rechnenden Deutung zu bilden; scharfe Grenzen lassen sich zwischen den emischen und physikochemischen Reaktionen ohne Zweifel nicht ziehen.

Die Fällung der hydrophilen Kolloide durch Schwermetallsalze und ie Salze seltener Erden. Die Schwermetallsalze sind für genuines iweiß oder Lezithin starke Fällungsmittel. Ihre Wirkung[2]) erinnert ı vieler Hinsicht an die Wirkung von Salzen auf Suspensionskolloide; er Einfluß des begleitenden Anions tritt fast ganz hinter dem des Kations ırück, die Fällungskraft ist so groß, daß eventuell schon bei $^1/_{10000}$-Norıalität die Wirkung eintritt; die Niederschläge sind irreversibel. Auch arin erinnern die Verhältnisse an die bei den Suspensionskolloiden ıgetroffenen, daß die Fällungskraft sich ungefähr nach den elektrotischen Lösungsdrucken der Metalle abstuft, und daß die dreiwertigen ationen im Allgemeinen noch stärker wirken als die zweiwertigen. ntfernt man durch ausgiebige Dialyse möglichst alle dem natürlichem iweiß anhaftenden Elektrolyte, so wird das Eiweiß gegen kleinere engen von Schwermetallion wie *Zn*, *Cu*, *Hg*, *Fe*, *Pb*, unempfindlich 'auli[3])].

Auch die beim Studium der Suspensionskolloide erwähnten „un-gelmäßigen Reihen" treten hier auf[4]); dabei wird das an sich schwach egativ elektrische Eiweiß durch die Schwermetallsalze umgeladen . S. 241).

Unregelmäßige Reihen mit sekundärer Flockungszone kann man bei den drophilen Kolloiden aber auch bei Zusatz von Alkali- und Erdalkalisalz zur eobachtung bekommen, wie folgendes Beispiel für Lezithin nach Porges und eubauer zeigt:

---

[1]) Siehe auch Euler, Zeitschr. physiolog. Chem. **97**, 291 (1916) u. Spiro, hweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20.

[2]) Siehe dazu: Pauli, Hofmeisters Beitr. **6**, 233 (1905); Porges u. Neuıuer loc. cit.; Galeotti, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **40**, 492 (1904); Arrenius, Meddel. Vetenskapsakad. Nobelinstitut 1, Nr. 13 (1909).

[3]) Pauli, Hofmeisters Beitr. **7**, 531 (1906).

[4]) Siehe auch Buxton u. Rahe, Journ. of Med. Research. **20**, 311 (1909) u. **!**, 483 (1910), ferner Pauli u. Flecker, Biochem. Zeitschr. **41**, 461 (1912).

1·4% Lecithin.

Normalität	$NaCl$	$(NH_4)_2SO_4$	$MgSO_4$	$MgCl_2$
konzentr.	—	+++	—	—
5	—	±	—	—
3	±	±	+	—
1·5	++	±		
1	+++	+++	+++	+++
1/2	+++	+++	+++	
1/5	—	+++	++	—
1/10	—	—	—	
1/20	—	—	—	—
1/100	—	—	+++	+++
1/500	—	—	—	—

Wie die Schwermetallsalze, so verhalten sich auch die Salze der seltenen Erden, die für die Untersuchung der Fällungsregeln den Vorzug haben, daß sie zumeist als Salze starker Basen nicht hydrolytisch gespalten sind. Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Erdsalzen wirken die seltenen Erdsalze schon in kleinen Konzentrationen fällend auf die Eiweißkörper, und die Niederschläge lösen sich im Überschuß des Fällungsmittels [Mines[1])].

Man könnte diese starke Fällungskraft ohne weiteres mit der hohen (3—4-fachen) Wertigkeit der Ionen in Zusammenhang bringen. Aber Mines hat auf die interessante Tatsache aufmerksam gemacht, daß anorganische Salze mit komplexem Kation, auch wenn letzteres dreiwertig ist, wie z.B. Hexamminkobaltichlorid $[Co(NH_3)_6]Cl_3$, gegenüber Eiweiß nur wenig wirksam sind, während sie (nach S. 228) die Suspensionskolloide entsprechend ihrer Wertigkeit (z. B. auch hitzedenaturiertes Eiweiß) leicht zur Flockung bringen. Die physiologische Bedeutung dieser Erscheinung wird später (siehe Kap. 9) zur Sprache kommen.

Wir sehen, daß die Wertigkeit hier also doch nicht ganz die Rolle spielt, wie wir sie bei den Suspensionskolloiden zu beobachten gewohnt sind; denn, um es noch einmal zusammenzufassen, unter den mehrwertigen Kationen haben die Erdalkalien ein relativ geringes Fällungsvermögen, die Schwermetallionen und die Ionen der seltenen Erden sind viel wirksamer, die Komplexionen hinwiederum haben auch bei hoher Wertigkeit nur wenig Einfluß.

Nochmals die Zellagglutination durch Salze. Ähnlich wie bei den Suspensionskolloiden (s. S. 239) soll anschließend hier auch ein Vergleich zwischen der Fällung der hydrophilen Kolloide und zwischen

---

[1]) Mines, Journ. of physiol. **42**, 309 (1911). Ferner Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914); Doerr, Kolloidz. **27**, 277 (1920).

ler Agglutination von Zellen durch die Salze gezogen werden. Wir hörten bereits, daß die mit Agglutinin beladenen Bakterien zwar wie Suspensionskolloide der Wertigkeitsregel gehorchen, daß aber die unvorbehandelten Bakterien durch die Elektrolyte eher so wie die hydrophilen Kolloide zusammengeballt werden. Dies äußert sich vor allem eben darin, daß die Abweichungen von der Wertigkeitsregel in beiden Fällen übereinstimmen. Nach Bechhold[1]) unterscheiden sich z. B. Agglutinin-Typhusbakterien und gewöhnliche Typhusbakterien folgendermaßen:

Fällender Elektrolyt	Untere Fällungsgrenze (in mg Äquivalenten) für Agglutininbakterien	gewöhnl. Bakterien
Na_2SO_4	55	—
$NaCl$	25	∞
$MgSO_4$	2·5	∞
$CaCl_2$	5	∞
$BaCl_2$	5	∞
$CdSO_4$	1	10
$ZnSO_4$	1	10
$CuSO_4$	1	2·5
$CuCl_2$	1	2·5
$Al_2(SO_4)_3$	0·25	0·5
$Fe_2(SO_4)_3$	0·1	0·25

Die gewöhnlichen Bakterien sind also ähnlich wie die hydrophilen Kolloide wenig oder nicht empfindlich gegen Alkali- und Erdalkalisalze[2]), während sie von den Schwermetall- und den Erdsalzen (*Al*)[3]) geflockt werden. Ebenso verhalten sich die roten Blutkörperchen; gegenüber den Alkali- und Erdalkalisalzen ist die Agglutinabilität nach L. Hirschfeld[4]) und Arrhenius[5]) gering, gegenüber den übrigen Salzen besonders den drei- und vierwertigen groß, die zweiwertigen agglutinieren im allgemeinen um so leichter, je kleiner ihr elektrolytischer Lösungsdruck ist[6]).

---

1) Bechhold, Zeitschr. physik. Chem. **48,** 385 (1904).

2) Durch noch größere Salzkonzentrationen, als sie Bechhold anwendete, werden die Bakterien agglutiniert; s. dazu Porges u. Prantschoff, Zentralbl. f. Bakteriol. I. **41,** 466 (1906); ferner Eisenberg, Wien. klin. Wochenschr. **32,** 222 (1919), Zentralbl. f. Bakteriol. I. **83,** 561 (1919).

3) Zur Bakterienagglutination durch die Salze seltener Erden siehe auch Frouin u. Moussali, Compt. rend. Soc. biol. **82,** Nr. 24 (1919); Doerr l. c., Vorschütz, Pflügers Arch. **186,** 290 (1921).

4) L. Hirschfeld, Arch. f. Hyg. **63,** 237 (1907).

5) Arrhenius, Medd. K. Vetensk. Akad. Nobelinstitut 1 Nr. 13 (1909).

6) Siehe auch Rona u. György i, Biochem. Zeitschr. **105,** 120 (1920).

Die Fällung der hydrophilen Kolloide durch Salze in Gegenwart von Säuren oder Laugen. Die vorher (s. S. 266) erörterten Fällungen der hydrophilen Kolloide durch Neutralsalze erfahren bei nicht neutraler Reaktion Modifikationen, die uns wieder bei den physiologischen Erörterungen viel beschäftigen werden. Die Modifikationen bestehen in folgendem: erstens nimmt nach Pauli[1]) in Gegenwart von kleinen Säure- oder Laugenmengen das an sich ja geringe Fällungsvermögen der Alkalisalze etwa für Eiweiß zu und um so mehr, je größer die Reaktionsänderung ist; zweitens werden die bis dahin reversiblen Eiweißflockungen mehr und mehr (etwa von 0·03-normal Säure ab) irreversibel; drittens — und das ist die Hauptsache — kehrt sich der Einfluß der Salze je nach saurer oder alkalischer Reaktion oder anders ausgedrückt: je nachdem das Eiweiß Kation oder Anion ist, um, so daß dasjenige Ion, das im einen Fall am stärksten wirkt, im andern Fall das schwächste ist und umgekehrt. Dies wurde zuerst von Posternak[2]) durch folgende Angaben gezeigt:

Eiweiß von Picea excelsa wird gefällt:

aus saurer Lösung durch:	aus alkalischer Lösung durch:
0·325 Mole *NaCl*	0·148 Mole *NaCl*
0·200 „ *NaBr*	0·206 „ *NaBr*
0·116 „ $NaNO_3$	∞ „ $NaNO_3$
0·069 „ *NaJ*	∞ „ *NaJ*.

Beide Male stoßen wir also auf die geläufige lyotrope Anionenreihe, aber die Richtung der Wirksamkeitssteigerung von Ion zu Ion ist das eine Mal gerade umgekehrt wie das andere Mal. Entsprechendes gilt für die Kationen; in saurer Lösung steigt ihr Fällungsvermögen nach der Reihe NH_4, $K < Na$, in alkalischer nach der Reihe: $Na < K$, NH_4.

Das Gleiche beobachteten Pauli[3]) und ich[4]) in ausgedehnteren Versuchen; die Fällung von positivem Eiweiß wird danach von den Anionen gemäß der Reihe: $CH_3COO < Cl < NO_3 < Br < J < SCN$ gefördert, negatives Eiweiß verhält sich genau umgekehrt; die Kationen fällen Säureeiweiß in der Richtung: $Cs < Rb < K < Na < Li$, Laugeneiweiß dagegen in der Richtung $Li < Na < K < Rb < Cs$[5]).

---

1) Pauli, Hofmeisters Beiträge **5**, 27 (1903).

2) Posternak, Ann. Inst. Pasteur **15**, 85 (1901).

3) Pauli, Hofmeisters Beitr. **5**, 27 (1903). Siehe auch: Pauli und Falek, Biochem. Zeitschr. **47**, 269 (1912).

4) Höber, Hofmeisters Beitr. **11**, 35 (1907).

5) Auch bei der anomalen Osmose durch gelatinierte Kollodiummembranen sind wir schon den gegensätzlichen Einwirkungen der Halogenionen, je nachdem die Membran positiv oder negativ geladen ist, begegnet (s. S. 206).

Es ist nun von großem theoretischen Interesse, daß man dieser
elben Reihenumkehr auch bei den Neutralsalzwirkungen in exquisit
omogenen Lösungen begegnen kann. Ich [loc. cit.][1]) wies zuerst
arauf hin, daß nach den alten Untersuchungen von Spohr[2]) die Ge-
chwindigkeit der Esterkatalyse durch Säure und der Rohrzucker-
version durch Säure (s. Kap. 6) von den Anionen der Alkalisalze in
er Reihenfolge: $SO_4 < Cl < Br$ gesteigert wird, während bei der Ver-
eifung der Ester durch Lauge (s. Kap. 6) nach Arrhenius[3]), Spohr[4]),
nd mir die Anionen den Prozeß in der inversen Folge: $J < NO_3 <$
$r < Cl < CH_3COO < S_2O_3 < SO_4$, Tartr., Oxalat begünstigen[5]). Ferner
ies ich nach, daß die Kationen bei der Säurekatalyse der Ester in
er Reihenfolge: $Cs < Rb < K < Na < Li$, bei der Verseifung durch
auge dagegen in der Reihe: $Li < K < Rb < Cs$ wirken. Noch mehr
ntspricht den Verhältnissen beim Eiweiß die Angabe von P. Pfeiffer
nd Würgler[6]) (s. auch S. 273), daß die Löslichkeit des Leuzins
urch die Alkali- und Erdalkaliionen in den Reihenfolgen $K < Na < Li$
nd Sr, $Ba < Ca$ erhöht wird, dagegen die Löslichkeit von Leuzin in
egenwart von Säure und die Löslichkeit von Asparaginsäure und
lutaminsäure in den Reihenfolgen $K > Na > Li$ und $Ba > Sr > Ca$.

Wenn nun bei ausgesprochen saurer und ausgesprochen alka-
scher Reaktion die Kationen und Anionen konträre Wirkungen äußern,
wird man sich auch fragen, wie die Wirkungen bei neutraler Re-
ktion beschaffen sind. Darüber belehren etwa folgende Angaben
ach meinen Untersuchungen (loc. cit.) über die Fällbarkeit von
ühnereiweiß:

Fällungsmittel	Kationenfolge
03-norm. HCl + 0·5-norm. Chloride	$\boldsymbol{Cs < Rb < K < Na < Li}$
03-norm. HCl + 0·15-norm. Bromide	$Rb < Cs < K < Na < Li$
3·0-norm. Na_2SO_4 + 1·5-norm. Nitrate	$Cs < Li < Rb$, $K < Na$
3—5-norm. Sulfate	$Li < Cs < Rb < Na$
3·5—5-norm. Chloride	$Li < Cs < Na < Rb < K$
03-norm. $NaOH$ + 0·5-norm. Bromide	$Na < Rb < K < Li < Cs$
03-norm. $NaOH$ + 0·5-norm. Chloride	$Na < K < Li < Rb < Cs$
03-norm. $NaOH$ + 0·35-norm. Chloride	$\boldsymbol{Li < Na < K < Rb < Cs}$

1) Siehe auch 2. Aufl. 1906, S. 245.

2) Spohr, Journ. f. prakt. Chemie [2] **33,** 265 (1886).

3) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **1,** 110 (1887).

4) Spohr, Zeitschr. f. physik. Chemie **2,** 194 (1888); auch Koelichen
enda **33,** 176 (1900).

5) Über das abweichende Verhalten des Rhodanions s. Freundlich und
eal, Kolloidzeitschr. **11,** 257 (1912).

6) P. Pfeiffer und Würgler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **97,** 128 (1916).

In der ersten und in der letzten Zeile der Tabelle finden sich also Reihe und Gegenreihe in der bekannten Anordnung *Li*, *Na*, *K*, *Rb*, *Cs*; dazwischen liegen „Übergangsreihen", welche zwischen Anfangs- und Endglied vermitteln. Eine solche Übergangsreihe ist z. B. die auf Seite 269 erwähnte: *Li*, *Cs*, *Na*, *Rb*, *K*, welche etwa für die Fällung von Eiweiß oder Lezithin bei neutraler Reaktion gilt, und da sich in den Organismen diese Kolloide meist bei angenähert neutraler Reaktion befinden, so ist es zu begreifen, daß wir dieser Reihe auch als physiologischer Wirkungsreihe oft begegnen werden (s. Kap. 9).

Ähnliche Verhältnisse sind beim Studium der Anionenwirkungen anzutreffen; auch da führen Übergangsreihen von der gewöhnlichen lyotropen Reihe zu ihrer Gegenreihe. Dies soll ebenfalls durch ein Beispiel belegt werden, und zwar durch ein Beispiel, das auch vielleicht von physiologischem Interesse ist. Eventuell genügt es nämlich, allein die Salzkonzentration zu verändern, um eine Anionenfällungsreihe über die Übergangsreihen in die inverse Reihe überzuführen. Ich (loc. cit.) fand z. B. folgende Koagulationstemperaturen für Hühnereiweiß bei verschiedenen Salzkonzentrationen:

1. Koagulationstemperatur bei 0·5-norm. Salzgehalt.

	NH_4	*Li*	*Na*	*Rb*	*Cs*	*K*
CH_3COO	—	61·8	62·4	—	—	62·0
Cl	61·9	61·6	62·6	62·7	65·7	62·0
Br	61·9	63·6	64·3	—	66·2	66·5
NO_2	62·1	65·8	67·0	—	—	66·4
J	67·2	70·0	70·6	76·2	—	76·5
SCN	68·1 ↓	73·9 ↓	76·8 ↓	— ↓	— ↓	77.2 ↓

2. Koagulationstemperatur bei 0·25-norm. Salzgehalt.

	NH_4	*Li*	*Na*	*Rb*	*Cs*	*K*
CH_3CCO	— ↑	60·2 ↑	60·2	— ↑	— ↑	60·2
Cl	60·1	60·0	60·6	60·4	61·4	60·2
Br	59·4	59·6	59·6	—	59·4	60·4
NO_3	59·4	60·0	60·6	—	—	60·5
J	57·7	58·6	59·6	57·5	59·0	61·1
SCN	56·9	57·6	62·7	—	—	63·3 ↓

3. Koagulationstemperatur bei 0·15-norm. Salzgehalt.

	NH_4	*Li*	*Na*	*K*
CH_3COO	— ↑	59·0 ↑	58·8	59·5 ↑
Cl	59·4	59·0	59·6	59·3
J	57·2	57·5	57·8	57·6
SCN	56·7	57·0	58·0	—

Anschließend hieran seien noch einige neuere Versuche von Michaelis und
ona[1]) kurz erwähnt, nach denen Salzzusatz zu Lösungen von hitzedenaturiertem
weiß und von Kasein bewirkt, daß das Flockungsoptimum nicht mehr
it dem isoelektrischen Punkt zusammenfällt, sondern ins Gebiet
ößerer oder kleinerer $[H^{\cdot}]$ verschoben wird, je nachdem die Wirkung des Kations
ler des Anions überwiegt. Ist das Kation das wirksamere, so geschieht die Ver-
hiebung nach der weniger sauren Seite, überwiegt das Anion, so geht die Ver-
hiebung zur saureren Seite. Der Grad der Wirksamkeit der Ionen läuft ihrer
dsorbierbarkeit parallel. So nimmt die verschiebende Wirkung der Anionen zu
der Reihenfolge: $Cl < Br < J < SCN <$ Sulfosalizylat, noch stärker wirkt das
nion saurer Farbstoffe (z. B. Eosin); bei den Kationen steigt die Wirkung von
en Erdalkali- und Alkaliionen über die Schwermetallionen zu den Kationen der
ısischen Farbstoffe und Alkaloidsalze. Die Verschiebungen sind z. T. sehr be-
ächtlich (1 Zehnerpotenz und mehr).

Der Einfluß mehrerer Neutralsalze auf den Lösungszustand der ydrophilen Kolloide. Wir werden später sehen, daß, wenn man das emisch von Kationen, welches alle Zellen der Organe eines Tieres owie bei Meerespflanzen und Meerestieren den ganzen Organismus mgibt, durch eine einzige Kationenart von entsprechender Konzen- ation ersetzt, regelmäßig Störungen in den Lebensfunktionen zustande- ommen. Dem Schaden, welche eine Ionensorte für sich anrichten ürde, kann also offenbar durch die Gegenwart einer anderen Ionen- orte die Wage gehalten werden. Man spricht deshalb mit Loeb von physiologischem Ionenantagonismus" oder von „physiolo- isch äquilibrierten Salzlösungen". Wenn man sich nun auf en später (s. Kap. 9) zu rechtfertigenden Standpunkt stellt, daß die in en Organismen enthaltenen Gemische von Alkali- und Erdalkalisalzen ber die Zellkolloide hinweg ihre Wirkung ausüben, so bekommt die ufgabe, Kolloidanaloga für die physiologische Ionenäquilibrierung ufzufinden, hohen Wert. Wir kommen damit auf das Thema der ombinierten Elektrolytwirkungen zurück, das schon einmal (s. S. 242) ei der Behandlung der Suspensionskolloide angeschlagen wurde; seine rörterung hat aber hier bei den hydrophilen Kolloiden wegen deren iel größerer Verbreitung in den Organismen zweifellos das stärkere nteresse. Wir wollen dabei von einigen wichtigen Untersuchungen n toten aus kolloidem Material bestehenden Gewebsbestandteilen als Modellen für das lebende Substrat vorläufig absehen und deren Er-

[1]) Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **94,** 225 (1919); Michaelis ınd v. Szent-Györgyi, ebenda **103,** 178 (1920); v. Szent-Györgyi, ebenda **110,** 119 (1920); Labes, Pflügers Arch. **186,** 98 u. 112 (1921). Zur Theorie siehe: Michaelis, Biochem. Zeitschr. **103,** 225 (1920) u. **106,** 83 (1920).

örterung auf später (siehe Kap. 9) verschieben, und wollen uns hier an die Untersuchung einfacher kolloidaler Lösungen halten.

Unter einem Kationenantagonismus inbezug auf eine Kolloidzustandsänderung kann man sich verschiedene Wirkungen vorstellen: man könnte sich z. B. denken, daß gewisse Ionen für sich eine Schwellung, andere eine Schrumpfung verursachen; dann bedürfte es vermutlich nur einer geeigneten Mischung, um einen normalen mittleren Konsistenzgrad des Kolloids, der etwa einer physiologischen Norm, sagen wir der Normalkonsistenz des Protoplasmas entspräche, herzustellen. Es kommt aber auch noch im Hinblick auf gewisse später genauer zu erörternde physiologische Beobachtungen eine ganz andere, für das theoretische Verständnis ungleich kompliziertere Form des Ionenantagonismus in Frage, nämlich die Möglichkeit, daß zwei Ionen, welche jedes für sich in einem und demselben Sinn auf das Kolloid einwirken, bei gleichzeitiger Gegenwart sich nicht in ihrem Einfluß addieren, sondern subtrahieren.

Ein Beispiel für ein Kolloidmodell der ersten Art ist etwa das folgende[1]: Stellt man durch Behandlung von Gelatinepulver mit $NaOH$ Natriumgelatinat her, wäscht die freie Lauge fort und behandelt das gequollene Gelatinepulver mit Salzlösungen, so zeigt sich, daß von $NaCl$ oder einem anderen binären Alkalisalz eine Konzentration von $m/32$—$m/64$ genügt, um eine weitere Schwellung des Gelatinats zu verhindern, während von $CaCl_2$ oder einem anderen Erdalkalisalz mit zweiwertigem Kation schon $m/256$—$m/512$ genügen. Mischt man nun zu einer $NaCl$-Lösung, in der das Gelatinat anschwellen würde, etwas Ca-Salz hinzu, so wird durch dessen entquellende Wirkung die Schwellung verhindert oder wenigstens verkleinert. Dies Verhalten können wir auch, wie schon früher bei einer anderen Neutralsalzwirkung (s. S. 272), mit einem ähnlichen Verhalten der Aminosäuren, aus denen die Eiweißkörper sich aufbauen, in Parallele bringen. Spiro[2] fand z. B., daß die Löslichkeit von Glykokoll in Wasser durch 21·9 % $CaCl_2$ um 19 % gesteigert, durch 7·46 % KCl um 0·23 % herabgesetzt wird, während ein Gemisch beider Salze die Löslichkeit um 9·1 % (also um einen mittleren Betrag) steigert, und ähnlich in anderen Fällen.

Die interessantere zweite Form von Ionenantagonismus ist in sehr

---

[1] J. Loeb, Journ. of biol. chem. **31**, 343 (1918); **34**, 77 u. 489 (1918); **35**, 497 (1918). Siehe ferner: Schryver, Proc. Roy. Soc. Ser. B **89**, 176 (1916); Clowes, Journ. of phys. chem. **20**, 407 (1916); Traube und F. Köhler, Internat. Zeitschr. f. physik. chem. Biol. **2**, 42 (1915).

[2] Spiro, Schweiz. Mediz. Wochenschr. 1921, Nr. 20.

erschiedenen Graden von Vollkommenheit bis zu fast gänzlicher egenseitiger Aufhebung der gleichen, etwa quellenden Wirkung realiert worden. Ein relativ geringeres Maß solcher gegenseitigen Hemmung repräsentiert z. B. der in der Kurve Abb. 51 wiedergegebene ersuch von Lenk[1]). Es handelt sich um die Quellung einer etwa 3 %igen Gelatinegallerte in $m/5$ $NaCl$ und $m/10$ KCl; auf der Abszisse nd die Quellungszeiten, auf der Ordinate die aufgenommenen Wasserengen verzeichnet. Man sieht, daß beide Salze für sich eine Aufuellung verursachen. Die mittlere Kurve bedeutet den Quellungserlauf in dem Gemisch $m/5$ $NaCl + m/10$ KCl; sie lehrt, daß die beien Quellungseinflüsse sich nicht superponieren, sondern subtrahieren.

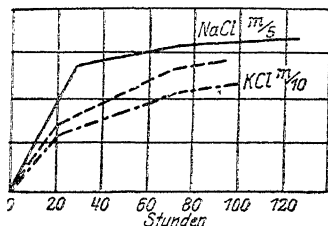



Abb. 51.

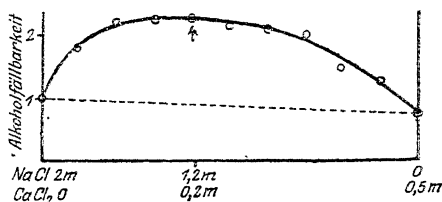



Abb. 52.

Ausgesprochener ist die gegenseitige Hemmung zweier Ionen in lgendem Versuch von W. O. Fenn[2]): es wird diejenige Menge Alkool bestimmt, welche ausreicht, um Gelatine in Gegenwart von verhiedenen Salzmengen aus ihrer Lösung auszufällen. Das Ergebnis t in der Kurve der Abb. 52 wiedergegeben. Auf der Abszisse sind e Konzentrationen von $NaCl$ und $CaCl_2$ angegeben, die jeweils in er Gelatinelösung enthalten waren, auf der Ordinate die Fällbarkeiten. an sieht, daß in der reinen $NaCl$- und in der reinen $CaCl_2$-Lösung e Fällbarkeit der Gelatine gering, also ihre Hydrophilie oder ihr uellungszustand groß ist, daß dagegen in einem bestimmten Gemisch ·2 mol $NaCl$:0·2 mol $CaCl_2$) ein Maximum der Fällbarkeit erreicht ird. Die punktierte Linie deutet an, wie sich die Fällbarkeit gealten würde, wenn die Salzwirkungen sich einfach addierten. Fenn ellte auf diese Weise fest, daß sich die Wirkungen von $NaCl$ und KCl nfach addieren, daß dagegen $NaCl$ und $CaCl_2$, $NaCl$ und $MgCl_2$ sowie aCl_2 und $MgCl_2$ mehr oder weniger ausgesprochene Antagonisten sind.

[1]) Lenk, Biochem. Zeitschr. **73**, 58 (1916). Siehe auch: Pauli, Hofmeisters eitr. **5**, 27 (1903); **6**, 233 (1905) und Odén, Der Kolloide Schwefel. Nov. Act. g. soc. scient. Upsal. Ser. 4, **3**, 85 (1913).

[2]) W. O. Fenn, Proceed. Nat. Acad. of Sciences **2**, 534 (1916). Siehe auch: oeb, Journ. of biol. chem. **34**, 77 (1918).

Das vollkommenste Abbild des physiologischen Ionenantagonismus, mit dem wir uns später zu beschäftigen haben werden, ist ein Lezithinsol, das von Neuschlosz[1] untersucht wurde. Wie mit einem Stalagmometer leicht festgestellt werden kann, erniedrigt Lezithin die Oberflächenspannung des Wassers. Fügt man zu dieser Lösung ein Salz hinzu, so wird die Dispersität des Lezithins je nach der Konzentration des Salzes in verschiedenem Grad verkleinert, was sich in einer entsprechenden Erhöhung der Oberflächenspannung äußert. Neuschlosz fand nun, daß man die Konzentrationen bestimmter Salzpaare so weit ausäquilibrieren kann, daß die dispersionsverringernde Kraft jedes einzelnen Salzes fast vollkommen verschwindet,

Abb. 53.

so daß das Gemisch beinahe ebenso wirkt wie destilliertes Wasser. Für das Salzpaar *NaCl*, $CaCl_2$ lehrt dies Abb. 53. In der Mischung 1 *NaCl* + $^1/_{20}$ $CaCl_2$ ist in dem ganzen Gebiet von Gesamtkonzentrationen zwischen $^1/_{32}$ und 1 Mol die Oberflächenspannung fast konstant und fast gleich niedrig wie die des salzfreien Lezithinsols (= 75·9), während sowohl bei einem größeren als auch bei einem kleineren relativen $CaCl_2$-Gehalt die Oberflächenspannung erhöht ist. Auch *NaCl* und *KCl* sind nach Neuschlosz Antagonisten, wenn auch nicht bis zu dem gleichen Grad von Vollkommenheit; das Optimum der Äquilibrierung ergab sich bei dem Verhältnis 1 *NaCl* : $^1/_{20}$ *KCl* und 1 *KCl* : $^1/_{20}$ *NaCl*. Ausgesprochene Antagonisten sind ferner $Ca^{\cdot\cdot}$ und $Mg^{\cdot\cdot}$, am besten im Verhältnis 1 : 1. Besonders vollkommen ist die

[1] Neuschlosz, Pflügers Arch. **181**, 17 (1920), ferner **187**, 136 (1921) und Handovsky ebenda **185**, 7 (1920).

ınäherung des Dispersionszustandes an den des salzfreien Sols in m physiologisch wichtigen Gemisch von *NaCl*, *KCl* und $CaCl_2$ im :rhältnis $1 : 1/_{50} : 1/_{50}$.

Von den Überlegungen, die geeignet wären, alle diese Erscheiıngen theoretisch zu deuten, soll hier Abstand genommen werden.

Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden; Reaktionen der Immunkörper. ım Schluß unserer Erörterung über die Zustandsänderungen der hydrophilen ›lloide durch Elektrolyte oder allgemeiner durch elektrisch geladene Lösungsmponenten sollen nun noch, wie es auch bei Erörterung der Suspensionskolloide 237) geschah, die Reaktionen mehrerer Kolloide untereinander berochen werden. Bei den Suspensionskolloiden lassen sich die Erfahrungen in ənige Worte zusammenfassen: Zwei Kolloide reagieren miteinander unter gegenitiger Fällung, wenn sie entgegengesetzte Ladung haben und in geeigneten əngen zusammenkommen; bei Überschuß des einen entsteht entweder kein ederschlag, oder wenn sich schon ein Niederschlag gebildet hatte, so geht er eder in Lösung. Komplizierter liegen die Verhältnisse bei entsprechenden Re:tionen hydrophiler Kolloide.

Wir beginnen mit der Reaktion zwischen einem Suspensions- und nem hydrophilen Kolloid. Nach Untersuchungen von Landsteiner und ıgič[1]), Friedemann[2]), Pauli und Flecker[3]), Brossa und Freundlich[4]) a. können hydrophile Kolloide, besonders Eiweißkörper, sowohl durch elektro›sitive wie durch elektronegative Suspensionskolloide zu mehr oder weniger ›llständiger Flockung gebracht werden[5]); Überschuß des Eiweißes kann den iederschlag wieder zum Verschwinden bringen. Ein deutlicher Hinweis auf die 'irkung elektrischer Kräfte ist danach hier nicht vorhanden, es scheint also, als › hier andere Erklärungsprinzipien in Frage zu ziehen sind. Nun ist daran zu 'innern, daß die eben genannten Reaktionen ihr Analogon in Versuchen über die dsorption von Eiweißkörpern haben, welche früher (S. 180) behandelt worden nd; dort sahen wir, daß gewöhnliche, d. h. hier negative Eiweißkörper nicht :wa bloß von positiven Adsorbentien, sondern auch von negativen, wie Kohle, aolin, Zellulose stark adsorbiert werden; das gleiche galt für Enzyme. Danach ürfen wir uns vorstellen, daß auch an die suspendierten Teilchen eines Suspen.onskolloids die Eiweißstoffe zunächst einmal zufolge ihrer Oberflächenaktivität dsorbiert werden. Damit ist aber noch kein Grund zur Fällung gegeben. Dieser ürfte indessen doch auch wieder in der Entladung der dispersen Phase liegen; 'ir müssen nur bedenken, daß dank ihrer amphoteren Natur die Eiweißkörper owohl als Säuren wie als Basen fungieren, also sowohl adsorbierbare Anionen wie :ationen liefern können, auch wenn die eine Funktion im gegebenen Fall etwas ber die andere überwiegt.

---

[1]) Landsteiner u. Jagič, Münch. mediz. Wochenschr. 1904 Nr. 27.

[2]) Friedemann, Arch. f. Hygiene **55,** 361 (1906).

[3]) Pauli und Flecker, Biochem. Zeitschr. **41,** 461 (1912). Siehe auch: M. Heidenhain, Pflügers Archiv **90,** 115 (1902) u. **96,** 439 (1903).

[4]) Brossa und Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **89,** 306 (1915).

[5]) Siehe auch S. 242.

Das vollkommenste Abbild des physiologischen Ionenantagonismus, mit dem wir uns später zu beschäftigen haben werden, ist ein Lezithinsol, das von Neuschlosz[1]) untersucht wurde. Wie mit einem Stalagmometer leicht festgestellt werden kann, erniedrigt Lezithin die Oberflächenspannung des Wassers. Fügt man zu dieser Lösung ein Salz hinzu, so wird die Dispersität des Lezithins je nach der Konzentration des Salzes in verschiedenem Grad verkleinert, was sich in einer entsprechenden Erhöhung der Oberflächenspannung äußert. Neuschlosz fand nun, daß man die Konzentrationen bestimmter Salzpaare so weit ausäquilibrieren kann, daß die dispersionsverringernde Kraft jedes einzelnen Salzes fast vollkommen verschwindet,

Abb. 53.

so daß das Gemisch beinahe ebenso wirkt wie destilliertes Wasser. Für das Salzpaar $NaCl$, $CaCl_2$ lehrt dies Abb. 53. In der Mischung $1\ NaCl + {}^1/_{20}\ CaCl_2$ ist in dem ganzen Gebiet von Gesamtkonzentrationen zwischen $^1/_{32}$ und 1 Mol die Oberflächenspannung fast konstant und fast gleich niedrig wie die des salzfreien Lezithinsols (= 75·9), während sowohl bei einem größeren als auch bei einem kleineren relativen $CaCl_2$-Gehalt die Oberflächenspannung erhöht ist. Auch $NaCl$ und KCl sind nach Neuschlosz Antagonisten, wenn auch nicht bis zu dem gleichen Grad von Vollkommenheit; das Optimum der Äquilibrierung ergab sich bei dem Verhältnis $1\ NaCl : {}^1/_{20}\ KCl$ und $1\ KCl : {}^1/_{20}\ NaCl$. Ausgesprochene Antagonisten sind ferner $Ca^{\cdot\cdot}$ und $Mg^{\cdot\cdot}$, am besten im Verhältnis 1 : 1. Besonders vollkommen ist die

[1]) Neuschlosz, Pflügers Arch. **181**, 17 (1920), ferner **187**, 136 (1921) und Handovsky ebenda **185**, 7 (1920).

Annäherung des Dispersionszustandes an den des salzfreien Sols in dem physiologisch wichtigen Gemisch von $NaCl$, KCl und $CaCl_2$ im Verhältnis $1 : {}^1/_{50} : {}^1/_{50}$.

Von den Überlegungen, die geeignet wären, alle diese Erscheinungen theoretisch zu deuten, soll hier Abstand genommen werden.

Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden; Reaktionen der Immunkörper. Zum Schluß unserer Erörterung über die Zustandsänderungen der hydrophilen Kolloide durch Elektrolyte oder allgemeiner durch elektrisch geladene Lösungskomponenten sollen nun noch, wie es auch bei Erörterung der Suspensionskolloide (S. 237) geschah, die Reaktionen mehrerer Kolloide untereinander besprochen werden. Bei den Suspensionskolloiden lassen sich die Erfahrungen in wenige Worte zusammenfassen: Zwei Kolloide reagieren miteinander unter gegenseitiger Fällung, wenn sie entgegengesetzte Ladung haben und in geeigneten Mengen zusammenkommen; bei Überschuß des einen entsteht entweder kein Niederschlag, oder wenn sich schon ein Niederschlag gebildet hatte, so geht er wieder in Lösung. Komplizierter liegen die Verhältnisse bei entsprechenden Reaktionen hydrophiler Kolloide.

Wir beginnen mit der Reaktion zwischen einem Suspensions- und einem hydrophilen Kolloid. Nach Untersuchungen von Landsteiner und Jagič[1]), Friedemann[2]), Pauli und Flecker[3]), Brossa und Freundlich[4]) u. a. können hydrophile Kolloide, besonders Eiweißkörper, sowohl durch elektropositive wie durch elektronegative Suspensionskolloide zu mehr oder weniger vollständiger Flockung gebracht werden[5]); Überschuß des Eiweißes kann den Niederschlag wieder zum Verschwinden bringen. Ein deutlicher Hinweis auf die Wirkung elektrischer Kräfte ist danach hier nicht vorhanden, es scheint also, als ob hier andere Erklärungsprinzipien in Frage zu ziehen sind. Nun ist daran zu erinnern, daß die eben genannten Reaktionen ihr Analogon in Versuchen über die Adsorption von Eiweißkörpern haben, welche früher (S. 180) behandelt worden sind; dort sahen wir, daß gewöhnliche, d. h. hier negative Eiweißkörper nicht etwa bloß von positiven Adsorbentien, sondern auch von negativen, wie Kohle, Kaolin, Zellulose stark adsorbiert werden; das gleiche galt für Enzyme. Danach dürfen wir uns vorstellen, daß auch an die suspendierten Teilchen eines Suspensionskolloids die Eiweißstoffe zunächst einmal zufolge ihrer Oberflächenaktivität adsorbiert werden. Damit ist aber noch kein Grund zur Fällung gegeben. Dieser dürfte indessen doch auch wieder in der Entladung der dispersen Phase liegen; wir müssen nur bedenken, daß dank ihrer amphoteren Natur die Eiweißkörper sowohl als Säuren wie als Basen fungieren, also sowohl adsorbierbare Anionen wie Kationen liefern können, auch wenn die eine Funktion im gegebenen Fall etwas über die andere überwiegt.

---

[1]) Landsteiner u. Jagič, Münch. mediz. Wochenschr. 1904 Nr. 27.

[2]) Friedemann, Arch. f. Hygiene **55**, 361 (1906).

[3]) Pauli und Flecker, Biochem. Zeitschr. **41**, 461 (1912). Siehe auch: M. Heidenhain, Pflügers Archiv **90**, 115 (1902) u. **96**, 439 (1903).

[4]) Brossa und Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **89**, 306 (1915).

[5]) Siehe auch S. 242.

Immerhin hat es sich für möglichst vollständige Ausflockung auch hier als vorteilhaft erwiesen, wenn recht ausgesprochene Ladungsgegensätze bei den reagierenden Kolloiden bestehen; so wird z. B. nach Michaelis und Rona[1]) eine physiologische Lösung zwar durch das positive $Fe(OH)_3$ quantitativ enteiweißt, durch das negative Kaolin aber nur dann, wenn angesäuert, d. h. wenn das negative Eiweiß umgeladen wird.

Auch bei der Reaktion zweier hydrophiler Kolloide miteinander ist es vorteilhaft, wenn beim einen die Säure-, beim anderen die Basennatur überwiegt. Daher kann man z. B. nach Friedemann und Friedenthal[2]) besonders mit Nukleinsäure andere Eiweißkörper gut fällen. Aber auch ohne namhafte elektrische Gegensätze kommen hier Fällungsreaktionen vor. Am bekanntesten ist die Reaktion zwischen Präzipitin und präzipitabler Substanz. Beide sind, wie die Immunkörper überhaupt, zu den hydrophilen Kolloiden zu zählen[3]), und hier, wie bei allen Immunkörpern, hat man vergeblich nach starken Ladungsdifferenzen gesucht[4]). Da die unlösliche Verbindung zwischen Präzipitin und präzipitabler Substanz im Überschuß von präzipitabler Substanz löslich ist, da die Reaktion spezifisch ist, so wie man es allenfalls bei chemischen Reaktionen, aber nicht bei physikalischen Vorgängen trifft, da endlich die Reaktion unvollständig verläuft, so hat Arrhenius[5]) sie mit einer chemischen Fällungsreaktion nach Art der Reaktion zwischen $Ca(OH)_2$ und H_2CO_3 in Lösung verglichen, und zu ihrer quantitativen Beschreibung mit nicht geringem Erfolg das Massenwirkungsgesetz angewandt. Natürlich kann man gerade bei den hydrophilen Kolloiden, die den echt löslichen Stoffen in vielen Punkten vergleichbar sind, ebenso sehr an einen Verlauf nach dem Typus der chemischen Reaktionen als an Adsorptionsvorgänge denken. Für eine typisch kolloide Reaktion, d. h. für Adsorption spricht hier indessen nach Michaelis, daß im Niederschlag Präzipitin und präzipitable Substanz nicht in konstanten, sondern in wechselnden Verhältnissen enthalten sind. Doch soll diese Frage nach der Natur der Immunkörperreaktionen an diesem relativ komplizierten Beispiel nicht genauer erörtert werden.

Etwas übersichtlicher sind dafür die Reaktionen zwischen zwei kolloiden Immunkörpern, welche ohne Fällung vor sich gehen. Derartige

---

[1]) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. **2**, **3**, **4** u. **5** (1907).

[2]) Friedemann u. Friedenthal, Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 73 (1906). Siehe auch: Kutscher, Zeitschr. physiolog. Chemie **23**, 115 (1887); Hunter, ebenda **53**, 526 (1907).

[3]) Siehe dazu: Zangger, Zentralbl. f. Bakteriol. **34**, Nr. 5 (1903) u. **36**, Nr. 8 u. 9 (1905); Landsteiner u. Jagič, Münch. med. Wochenschr. 1903 Nr. 18; Biltz, Göttinger Nachrichten 1904 Nr. 1; Neisser, Bechhold und Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 11 u. a.

[4]) Siehe Field u. Teague, Journ. Exp. Medic. **9**, 86 (1907); Bechhold, Münch. mediz. Wochenschr. 1907 Nr. 39.

[5]) Siehe dazu: Arrhenius, Immunochemie. Leipzig 1907 u. Ergebnisse der Physiologie **7**, 480 (1908). Ferner: Michaelis, Landsteiner, P. Th. Müller in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie II, 1 (1910); Michaelis in Koranyi-Richters Handbuch Physik. Chemie u. Medizin II (1908); Landsteiner im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 2. Aufl. **2**, 1241 (1913).

Reaktionen sind bisher hier überhaupt nicht behandelt worden. Es handelt sich wieder um unvollständige Reaktionen; da die nach Einstellung des Gleichgewichts frei bleibenden Stoffe physiologisch sehr aktiv sind, so gelingt es durch Vergleich der ursprünglichen und der restierenden Aktivität bei verschiedenen Anfangskonzentrationen das Gesetz des Reaktionsverlaufs zu eruieren. Beispiele derartiger, besonders von Arrhenius und Madsen studierter Reaktionen sind die zwischen Diphtherietoxin und Diphtherieantitoxin, zwischen Tetanolysin und Antitetanolysin, zwischen Rhizin und Antirhizin u. a. Nach Arrhenius und Madsen verläuft z. B. die Reaktion zwischen Tetanolysin und Antitetanolysin nach der Gleichgewichtsgleichung:

$$[\text{Lys}] \,.\, [\text{Antilys}] = K[\text{Lys} \,.\, \text{Antilys}]^2,$$

entsprechend einer Reaktionsgleichung: 1 Lys + 1 Antilys = 2 Lys . Antilys. Der in den verschiedenen Reaktionsgleichungen vorkommende Exponent ist meistens 2 oder $^3/_2$. Die Verwendbarkeit der genannten Gleichung erhellt aus folgendem Versuchsbeispiel:

[Antilys]	[Lys] beob.	[Lys] ber.
0	100	100
0·05	82	82
0·1	70	66
0·15	52	52
0·2	36	38
0·3	22	23
0·4	14·2	13·9
0·5	10·1	10·4
0·7	6·1	6·3
1·0	4·0	4·0
1·3	2·7	2·9
1·6	2·0	2·5
2·0	1·8	1·9

$K = 0{\cdot}115.$

So weit sieht es also so aus, als ob eine gewöhnliche umkehrbare Reaktion im homogenen Systeme vorläge.

Diese Interpretierung der Immunkörperreaktionen durch Arrhenius ist aber bekanntlich in ausgedehnter Diskussion bekämpft worden. Von vornherein wurde vor allem die Anwendbarkeit des Massenwirkungsgesetzes auf Reaktionen zwischen Kolloiden bestritten. Dies können wir indessen bei dem heutigen Stand der Dinge nicht mehr als ohne weiteres berechtigt anerkennen, da die hydrophilen Kolloide sich zu sehr in Grenzstellung befinden, und wir zudem nicht wissen, welche Grade von Kolloidität den Immunkörpern, die nie in reinem Zustand dargestellt wurden, zuzuerkennen ist.

Danysz-Phänomen, „sekundäre Verfestigung" und „Hysteresis" der Kolloidvorgänge. Die Hauptargumente gegen Arrhenius sind folgende: erstens die Existenz des sogenannten Danysz-Phänomens, welches darin besteht[1], daß das Ausmaß des Reaktionsablaufs von der Zusatzgeschwindigkeit abhängt; dieselbe Menge Antitoxin, welche, auf einmal einer Toxinlösung zugesetzt, deren Toxizität aufhebt, läßt bei allmählichem Zusatz freies Toxin übrig. Dieses

[1] Danysz, Ann. de l'Institut Pasteur **16**, 331 (1902).

Danysz-Phänomen kann vom Standpunkt der Kolloidchemie aus leicht erklärt werden; denn Freundlich hat gezeigt (siehe S. 237), daß auch die Wirksamkeit eines Elektrolyten als Flockungsmittel für ein Suspensionskolloid von seiner Zusatzgeschwindigkeit abhängt, und dasselbe habe ich mit Gordon[1]) für hydrophile Kolloide gefunden[2]).

Zweitens wird gegen Arrhenius' Auffassung geltend gemacht, daß die Reaktionen zwischen den Immunkörpern nicht reversibel sind oder vielmehr nur kurze Zeit nach ihrem Ablauf reversibel sind, dann aber irreversibel werden durch „sekundäre Verfestigung". Auch dies ist eine Erscheinung, welche bei Kolloidprozessen öfter zu beobachten ist; sie gehört zu den Vorgängen des sogenannten „Alterns" oder der „Hysteresis" der Kolloide. Darunter versteht man spontane Veränderungen, welche die Eigenschaften kolloider Lösungen oder kolloider Niederschläge im Laufe längerer Zeit erleiden. Erfahrungsgemäß setzen z. B. fast alle kolloiden Lösungen allmählich Flocken ab, die einen rascher, die anderen langsamer. Dies ist ein Zeichen dafür, daß die kolloiden Lösungen immer relativ instabile Systeme sind. Die allmähliche Flockung kann verschiedene Ursachen haben; da z. B. die Stabilität zum Teil darauf beruht, daß die disperse Phase durch Reibung am Dispersionsmittel suspens gehalten wird, so kann man sich vorstellen, daß die Teilchen doch im Laufe langer Zeit der Schwerkraft folgend sich zu Boden senken, wie auch manche gröbere Aufschlämmungen nur langsam sedimentieren. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß einerseits in kolloiden Systemen eine enorme Oberflächenentfaltung stattgefunden hat, andererseits aber bei allen flüssigen und amorphen Massen die Tendenz zu möglichster Oberflächenverkleinerung vorhanden ist. Drittens kann man die Beobachtung machen, daß sehr kleine Elektrolytzusätze genügen, bei manchen Lösungen Flockung zu erzeugen, daß diese Flockung aber oft erst nach Stunden deutlich wird; demgemäß ist anzunehmen, daß ein besonders geringfügiger Elektrolytzusatz, bzw. eine zufällige Elektrolytverunreinigung sehr langsam nachwirkt, daß hier das „Altern" sich in Tagen oder Wochen vollzieht, wie bei einer Reaktion mit minimalen aktiven Massen. Auch Kolloidniederschläge zeigen, wie gesagt, die Hysteresiserscheinungen; so ist es z. B. bekannt, daß die Eiweißfällungen durch Alkohol oder durch Neutralsalze, die ursprünglich leicht umkehrbar sind, allmählich irreversibel werden [Spiro[3])]; auch Gallerten ändern wochen- und monatelang nach ihrer Entstehung ihre Dampfspannung [van Bemmelen[4])]. In diesen Fällen handelt es sich meist um Änderungen der Oberflächenentwicklung, einhergehend mit Änderungen der Oberflächenkrümmung (siehe dazu Kap. 7), zum Teil aber auch um langsame chemische Veränderungen, welche vielleicht gerade für den Fall der „sekundären Verfestigung" der Toxin-Antitoxinbindung, von der wir ausgingen, in Betracht kommen; denn es ist hier erstens daran zu erinnern, daß, wenn hydrophile Kolloide adsorbiert werden, die Adsorption insofern anomal verläuft, als sie mehr oder weniger irreversibel ist (S. 176), und zweitens, daß dies auf einer Bildung fester Häutchen beruht, welche auch eine

---

[1]) Höber u. Gordon, Hofmeisters Beitr. **5**, 432 (1904).

[2]) Siehe aber auch Arrhenius, Journ. of Hyg. **8**, 1 (1908).

[3]) Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).

[4]) van Bemmelen, Zeitschr. f. anorgan. Chemie **13**, **14**, **20** (1897—1899).

„sekundäre Verfestigung" darstellt, denn die Häutchen werden erst allmählich fest und fester[1]).

Ein drittes Argument gegen die Auffassung von Arrhenius, daß die Immunkörperreaktionen glatt mit den echten umkehrbaren Reaktionen zu identifizieren seien, wird aus der Tatsache hergeleitet, daß diese Redaktionen nicht reproduzierbar sind, d. h., mathematisch gesprochen, daß die Gleichgewichtskonstante (S. 69) von Fall zu Fall eine andere ist. Auch darin äußert sich der spezifisch kolloide Charakter der Reaktionen; die „Vorgeschichte" der Lösungen, ihr Alter spielt eine Rolle, aus Gründen, die wir eben eingesehen haben; eine kolloide Lösung ist eben heute und morgen nicht die gleiche.

So finden wir also eine Anzahl von Reaktionseigentümlichkeiten, die die Rubrizierung der Immunkörperreaktion unter die Kolloid-, bzw. Adsorptionsvorgänge sehr begünstigen.

Es sei daran erinnert, daß wir schon früher auf die Schwierigkeit stießen, chemische und Adsorptionsvorgänge voneinander zu unterscheiden (S. 181ff.); die Adsorptionsisotherme und die Reaktionsisotherme sind ja nahe verwandt. Damals zeigte sich, daß manchmal die Größe des Exponenten der Isotherme einen Wegweiser darstellt. Aber hier, wo, wie gesagt (S. 285) der Exponent meist gleich $1/2$ oder $2/3$ ist, kann man auf diese Weise kein brauchbares Kriterium, ob chemische, ob Adsorptionsreaktion, gewinnen.

Schutzkolloide. Es bleibt nun noch eine Folge der Reaktionen zwischen mehreren Kolloiden, besonders zwischen einem hydrophilen und einem Suspensionskolloid zu erwähnen. Wir sahen, daß die hydrophilen Kolloide, welche einer suspensionskolloiden Lösung zugesetzt werden, wahrscheinlich an deren Teilchen adsorbiert werden, und daß bei Zusatz im Überschuß keine Fällung auftritt. Aber es tritt dann nicht nur keine Fällung auf, sondern der Zusatz schützt das Suspensionskolloid sogar vor anderen und sonst generellen Fällungsmitteln; man sagt, das hydrophile Kolloid tritt als „Schutzkolloid" auf[2]). Dies wird häufig so erklärt, daß das hydrophile Kolloid um das Schutzkolloid eine Umhüllung bildet, so daß das Suspensionskolloid selbst nun sozusagen zu einem hydrophilen Kolloid verkleidet ist und dessen Eigenschaften annimmt. So lassen sich selbst so instabile Kolloidlösungen, wie die Metallsole, derartig schützen, daß sie gegen Elektrolyte, gegen Erhitzen und Gefrieren und gegen Eintrocknen relativ unempfindlich werden[3]), was beispielsweise für ihre pharmakologische Verwendung, z. B. als Kollargol, von großer Bedeutung geworden ist. Natürlich ist das Ausmaß des Schutzes verschieden

---

[1]) Siehe besonders: Schütt, Drud. Ann. **13**, 714 (1904); Metcalf, Zeitschr. f. physik. Chemie **52**, 1 (1905); Rohde, Drud. Ann. **19**, 935 (1906).

[2]) Siehe dazu besonders: Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 385 (1904); Neisser u. Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1904 Nr. 11 u. 19.

[3]) Zsigmondy, Zeitschr. f. analyt. Chemie **40**, 697 (1901); Paal, Ber. d. d. chem. Ges. **35—39** (1902—1906).

je nach der relativen Menge des zugesetzten Schutzkolloids, nach seiner Adsorbierbarkeit, nach seinen spezifischen Eigenschaften u. a.

Man bemißt die Schutzwirkung eines hydrophilen Kolloids am häufigsten durch die sogenannte Goldzahl. Darunter versteht man nach Zsigmondy (l. c.) diejenige Anzahl von Milligramm Schutzkolloid, die eben noch nicht ausreicht, den Farbenumschlag eines bestimmten Quantums von hochrotem Goldsol in Violett durch Zusatz einer bestimmten Menge 10%iger Kochsalzlösung zu verhindern. Die Schutzkraft der Kolloide ist, so gemessen, außerordentlich verschieden. Sie beträgt nach Zsigmondy beispielsweise für Gelatine 0·005—0·01, Kasein 0·01, Eieralbumin 0·06—0·3, Gummi arabicum 0·15—0·25, Dextrin 6—20, Stärke 25. Stärke hat also die kleinste, Gelatine die größte Schutzkraft. Ein anderes Maß ist die Verzögerung der katalytischen Zersetzung von H_2O_2 durch Platinsol (siehe S. 344), die von den verschiedenen Schutzkolloiden in der gleichen Abstufung bewirkt wird, wie die Farbenänderung des Goldsols[1]. — Von besonderer klinischer Bedeutung ist es, daß die Schutzwirkung des Blutserums nicht bloß durch wechselnden Eiweißgehalt variieren kann, sondern auch dadurch, daß die einzelnen Eiweißfraktionen eine verschiedene Goldzahl haben[2] — Albumin schützt am wenigsten, Paraglobulin stärker, Euglobulin am meisten, — und daß ihr relatives Verhältnis in pathologischen Zuständen großen Schwankungen unterworfen ist.

Auch Suspensionen feinster Pulver lassen sich durch hydrophile Kolloide gegen Sedimentierung schützen und auch das ist für die Auffassung mancher physiologischer Vorgänge von besonderem Interesse. Wie schon einmal (S. 87) erwähnt, haben Pauli und Samec[3] gefunden, daß die Löslichkeit schwer löslicher Kalksalze, wie $CaSO_4$, $Ca_3(PO_4)_2$ und $CaCO_3$ durch Gelatine stark, durch Serum geradezu enorm gesteigert wird. Sicherlich handelt es sich z. T. um Suspendierung, wenn auch in sehr feiner Form, dank der Anwesenheit von Schutzkolloiden. Um eine scheinbare Löslichkeitssteigerung durch Schutzkolloidwirkung dürfte es sich auch bei den bekannten auffallend hohen Gehalten der Milch an Kalziumphosphat mit handeln[4]. Ferner mag beiläufig angedeutet werden, daß, nach

[1] Iredale, J. of chem. Soc. **119,** 109 (1921). An Stelle des Goldsols wird auch das Sol des Kongorubins verwendet; s. Wo. Ostwald, Kolloidch. Beih. **10,** 234 (1919).

[2] Siehe dazu Fr. N. Schulz u. Zsigmondy, Hofmeisters Beitr. **3,** 138 (1903); Heubner u. Jakobs, Biochem. Zeitschr. **58,** 352 (1913).

[3] Pauli u. Samec, Biochem. Zeitschr. **17,** 235 (1909).

[4] Siehe dazu: Rona und Michaelis, Biochem. Zeitschr. **21,** 114 (1909). de Toni, Kolloidzeitschr. **28,** 145 (1921). Über das Kalzium des Serums s. S. 48.

den Untersuchungen von Schade[1]), Lichtwitz[2]), Bacmeister[3]), der pathologische Vorgang der Harnstein- und Gallensteinbildung unter anderem damit zusammenhängt, daß zwar für gewöhnlich Mucin, Urochrom, Cholate, Seifen und andere hydrophile Kolloide als Schutzkolloide für reichlich vorhandene Urate, für Cholesterin und Bilirubinkalk fungieren, daß aber unter pathologischen Verhältnissen der Gehalt an Schutzkolloid so weit sinkt, daß Ausflockungen zustande kommen (siehe auch S. 165).

Diffusion von Kolloiden und Elektrolyten durch Membranen und Gallerten. Im Anschluß an die Besprechung der Reaktionen zweier Kolloide miteinander sind auch noch die gegenseitigen Durchdringungen mehrerer Kolloide zu erörtern, d. h. vor allem die Diffusion von Kolloiden durch Gallerte und ähnliche feste Kolloide, und damit kehren wir zum Anfang unserer Besprechungen zurück. Denn die ursprüngliche Unterscheidung der Stoffe durch Graham in die Kristalloide, welche durch Membranen, d. h. durch Kolloidhäute diffundieren, und in die Kolloide, welche das nicht tun, bildeten ja den Ausgangspunkt für alles Weitere. Schon damals wurde gesagt, daß die Trennung von Graham nicht streng durchzuführen sei, da auch bei Kolloiden nicht bloß ein gewisser Grad von freier Diffusibilität vorhanden ist (S. 253), sondern speziell auch eine gewisse Membrandiffusibilität. Dies ist heute durch eine große Zahl von Experimenten entschieden[4]). So zeigte z. B. Spiro[5]), daß Eieralbumin und Hämoglobin Leimschichten durchwandern, Dauwe[6]) beobachtete das Eindringen von Pepsin in Würfel koagulierten Eiweißes, Ruhland[7]) das Wandern von Diastase, Invertase, Rhamnase und Oxydase in Gelatinegallerte, Arrhenius und Madsen[8]), Flexner und Noguchi[9]), Mayerhofer und Přibram[10]) u. a. stellten fest, daß alle möglichen

---

[1]) Schade, Münch. med. Wochenschr. 1909 Nr. 1 u. 2; Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **8**, Heft 3 (1910); Kolloidzeitschr. **4**, 175 u. 261 (1909); Kolloidchem. Beihefte **1**, 375 (1910).

[2]) Lichtwitz, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. **92**, 100 (1907); Münch. mediz. Wochenschr. 1908 Nr. 12; Deutsch. mediz. Wochenschr. 1910 Nr. 15; Ergebn. d. inn. Med. **13**, 1 (1914).

[3]) Bacmeister, Münch. mediz. Wochenschr. 1908 Nr. 5, 6, 7; 1909 Nr. 19.

[4]) Siehe dazu: Zangger, Ergebnisse d. Physiologie **7**, 99 (1908).

[5]) Spiro, Hofmeisters Beitr. **5**, 276 (1904).

[6]) Dauwe, ebenda **6**, 426 (1905); auch Reichel u. Spiro, ebenda **6**, 68 (1904)

[7]) W. Ruhland, Biolog. Zentralbl. **33**, 337 (1913).

[8]) Arrhenius u. Madsen, s. Arrhenius, Immunochemie. Leipzig 1907.

[9]) Flexner u. Noguchi, Journ. of Exper. Medic. **8**, 547 (1906).

Immunkörper, Gelatine, Agar, die tote Darmwand und andere Kolloidhäute passieren können. Die Geschwindigkeit all dieser Membrandiffusionen ist im allgemeinen umso kleiner, je kolloidreicher und je wasserärmer die Membran.

Ein qualitativer Unterschied gegenüber der Membrandiffusion von Kristalloiden besteht darin nicht. Denn es hat sich gezeigt, daß in wasserreichen Gallerten zwar die Diffusionsgeschwindigkeit der Kristalloide mit derjenigen im Wasser übereinstimmt, daß sie dagegen kleiner wird, wenn der Wassergehalt unter ein gewisses Maß heruntergeht[1]), und die Stoffe werden von der Verzögerung um so mehr betroffen, je höhermolekular sie sind; bei den organischen Farbstoffen z. B. ist nach Herzog und Polotzky[2]) die Diffusionsgeschwindigkeit schon in 5%iger Gelatinegallerte stark vermindert.

In engstem Zusammenhang hiermit steht, daß quellungsbefördernde und quellungshemmende Stoffe sich bei der Membrandiffusion anders verhalten können als bei der freien Diffusion; *NaCl, NaBr* und *NaJ* haben z. B. gleiche Geschwindigkeit der freien Diffusion, wie aus den Werten ihrer Ionengeschwindigkeiten (S. 65) folgt; in Gelatine-Gallerte diffundiert jedoch nach den Angaben von K. Meyer (loc. cit.) *NaCl* rascher als *NaBr* und dieses rascher als *NaJ*. Ferner kann nach Bechhold und Ziegler (l. c.) die Diffusionsgeschwindigkeit von Farbstoffen durch Zusätze entquellender Stoffe verringert, durch aufquellende Stoffe vergrößert werden; doch kommen hierbei auch noch andere Einflüsse in Frage, so daß die Wirkungen nicht ganz übersichtliche sind[3]).

Der Einfluß der Nichtleiter auf die hydrophilen Kolloide. Während die Suspensionskolloide relativ wenig empfindlich gegen die Nichtleiter sind, und sich infolgedessen die Aufmerksamkeit erst neuerdings mehr ihrem Einfluß auf die Stabilität der suspensionskolloiden Sole zugewendet hat (s. S. 243), ist das Auslockungsvermögen gewisser Nichtleiter gegenüber den hydrophilen Kolloiden lange bekannt, vor allem die Alkoholfällbarkeit der Eiweißkörper. Aber nach Moore und Roaf[4]) kann Eiweiß auch mit Äther, Amylazetat, Benzol u. a. nieder-

---

[1]) Siehe u. a. Voigtländer, Zeitschr. f. physik. Chemie **3,** 316 (1889); Morse u. Pierce, ebenda **45,** 589 (1903); Bechhold u. Ziegler, ebenda, **56,** 105 (1906); Kurt Meyer, Hofmeisters Beitr. **7,** 393 (1905); Oeholm, Meddel. Vetensk. Akad. Nobelinstitut **2,** Nr. 30 (1913).

[2]) R. O. Herzog u. Polotzky, Zeitschr. f. physik. Chem. **87,** 449 (1914); siehe auch Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Bot. **51,** 376 (1912).

[3]) Siehe dazu: O. v. Fürth u. Bubanović, Biochem. Zeitschr. **90,** 265 (1918) u. **92,** 139 (1918); Fürth, H. Bauer u. Piesch, ebenda **110,** 29 (1919).

[4]) Moore u. Roaf, Proc. Roy. Soc. Ser. B **73.** 382 (1903) u. 77, 86 (1906).

geschlagen werden. Spiro[1]) sowie O. Warburg und Wiesel[2]) stellten weiter fest, daß bei Alkoholen, Urethanen, Ketonen u. a. die Fällungskraft gegenüber hydrophilen Kolloiden, wie denen des Serums oder des Hefepreßsafts, von einem zum andern Glied der homologen Reihen zunimmt und bei den höheren Gliedern schon an relativ kleine Konzentrationen gebunden ist; so trübt sich Hefepreßsaft schon durch 3% Propylurethan, durch 0·8% Methylphenylketon, durch 2% Amylalkohol; ähnliche Beobachtungen machten Battelli und Stern[3]); wir werden auf diese Untersuchungen bei der Erörterung der Theorie der Narkose (Kap. 8) zurückzukommen haben. Es besteht also offenbar ein gewisser Zusammenhang zwischen Fällungskraft und Oberflächenaktivität, dem wir auch schon bei den Suspensionskolloiden begegneten, und der nach Traube[4]) nicht bloß auf die Kolloide beschränkt ist, sondern auch für schwer lösliche kristalloide Stoffe gilt. So zitiert Traube folgende Versuchsreihe von Rothmund über Löslichkeitsverminderung von Li_2CO_3:

	Löslichkeitsverminderung	Oberflächenspannung		Löslichkeitsverminderung	Oberflächenspannung
Wasser	—	7·30	Urethan	+ 41·0	6·33
Mannit	— 10·7	7·33	Propylalkohol	+ 41·8	5·89
Dextrose	— 6·6	7·33	Azeton	+ 42·5	6·48
Harnstoff	+ 4·6	7·30	Pyridin	+ 44·5	5·36
Glyzerin	+ 9·4	7·29	Piperidin	+ 50·6	5·38
Glykol	+ 14·2	7·24	Äthyläther	+ 52·2	5·36
Methylalkohol	+ 19·8	7·05	Diäthylamin	+ 56·1	5·49
Äthylalkohol	+ 33·7	6·73	tert. Amylalkohol	+ 63·1	4·35
Azetonitril	+ 34·5	6·97			

Aber auch Quellung und Gelbildung der hydrophilen Kolloide stehen unter dem deutlichen Einfluß von Nichtleitern. Pauli und Rona[5]) machten schon vor langer Zeit die Angabe, daß Glyzerin, Traubenzucker und Rohrzucker die Gallertbildung bei Gelatine begünstigen. In mehr systematischer Weise wurde der Einfluß der Nichtleiter aber erst neuerdings von Schryver[6]) bei einem Gel aus Natriumcholat und von Traube und F. Köhler[7]) bei der

[1]) Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).

[2]) O. Warburg u. Wiesel, Pflügers Arch. **144**, 465 (1912).

[3]) Battelli u. L. Stern, Biochem. Z. **52**, 226 (1913); ferner Labes, Pflügers Arch. **186**, 98 (1921).

[4]) J. Traube, Pflügers Arch. **132**, 511 (1910); **153**, 276 (1913).

[5]) Pauli, Pflüg. Arch. **71**, 333 (1898); Pauli u. Rona, Hofm. Beitr. **2**, 1 (1902).

[6]) Schryver, Proc. Roy. Soc. Ser. B **87**, 366 (1914), **89**, 176 (1916).

Gelatinegallerte studiert. Bei letzterer wurde die Veränderung der Erstarrungsgeschwindigkeit in folgender einfacher Weise gemessen: Reagenzgläser mit den mit einem Nichtleiter versetzten Gelatinelösungen wurden in schmelzendes Eis gesteckt und genau der Zeitpunkt festgestellt, an dem eine kleine hineinfallende Glasperle eben noch bis zur halben Höhe der erstarrenden Lösung einsank. Zur Messung der Gelatinelösungsgeschwindigkeit wurden umgekehrt die Reagenzgläser, die erst eine Zeit lang in Eis gestanden hatten, in Wasser von 26° eingetaucht und nun die Zeit bestimmt, nach der eine auf der Oberfläche der Gallerte gelegene Glasperle bis zu Boden fiel. So zeigte sich, daß nur die oberflächeninaktiven Nichtleiter, wie die eben genannten und Mannit, die Gelbildung beschleunigen, die Gellösung hemmen, während die oberflächenaktiven gerade umgekehrt, und zwar ziemlich nach Maß ihrer Aktivität, die Gelbildung hemmen und die Gellösung beschleunigen. Auch diese Beobachtungen sind, wie wir noch sehen werden, mit der Theorie der Narkose in Zusammenhang gebracht worden.

Sechstes Kapitel.

Die Reaktionsgeschwindigkeit und ihre Beeinflussung durch die Fermente.

Im folgenden Kapitel sollen die Grundlagen der chemischen Kinetik und daran anschließend die physikalische Chemie der Fermente abgehandelt werden. Wir bereiten damit den Grund und Boden vor, auf dem sich das Gebäude einer physikalischen Chemie des Stoffwechsels zu erheben hat. Mit Recht gilt der Stoffwechsel als ein Hauptkriterium des Lebens; das ist aber eine Summe von untereinander verkoppelten Reaktionen, deren Einzelgeschwindigkeiten aufeinander eingestellt sein müssen, wenn das chemische Gleichgewichtssystem, das ein Organismus darstellt, im wesentlichen unverändert für lange Zeit aufrecht erhalten werden soll. Um zu verstehen, wie das geschehen kann, ist es notwendig, sich mit den Gesetzen der Reaktionsgeschwindigkeit bekannt zu machen. In den Fermenten werden wir sodann eigenartige Mittel kennen lernen, die in spezifischer Weise bestimmte Reaktionsgeschwindigkeiten abzuändern vermögen, und mit denen der Organismus es zu Wege bringt, an sich reaktionsträge Stoffe, wie sie die Hauptmasse der lebenden Substanz ausmachen, zu lebhaftem Umsatz zu aktivieren, so daß gerade das Studium der

Fermente wie kein anderes Aufschluß gibt über das Wesen des Stoffwechsels, über die merkwürdige Erscheinung, die bis in die neueste Zeit mystischen Vorstellungen über den Lebensprozeß Vorschub geleistet hat, daß das Molekül der als Nahrung dienenden organischen Stoffe labil wird und zum Zerfall neigt, sobald es in das Zellinnere hineingezogen worden ist und mit der „lebenden Substanz" in Kontakt gerät.

Mit der Reaktionsgeschwindigkeit haben wir uns schon einmal (S. 67) bei der Ableitung des Massenwirkungsgesetzes von Guldberg und Waage befaßt. Das chemische Gleichgewicht, das sich bei Ablauf einer reversiblen Reaktion einstellt, wurde damals kinetisch aufgefaßt als das Resultat zweier entgegengesetzt gleicher Reaktionsgeschwindigkeiten, und es wurde dabei von der Annahme ausgegangen, daß die Geschwindigkeit einer Reaktion in jedem Zeitteil proportional ist den aktiven Massen der an der Reaktion beteiligten Stoffe. Den Beweis für die Berechtigung dieser Annahme blieben wir aber bislang noch schuldig, und wir wollen nun zunächst an dem Beispiel einer irreversiblen mit passender Geschwindigkeit ablaufenden Reaktion nachträglich den Beweis führen. Eine solche Reaktion ist z. B. die Inversion des Rohrzuckers in Gegenwart von Säure.

Die Rohrzuckerinversion als Beispiel einer monomolekularen Reaktion. Sei c die Anfangskonzentration des Rohrzuckers zur Zeit $t = 0$, $c - x$ die Konzentration in einem beliebigen Zeitmoment, und bezeichnen wir die Geschwindigkeit der Umwandlung des Rohrzuckers durch die in dem Zeitteilchen dt jeweils umgewandelte Menge dx, so ist das Massenwirkungsgesetz, der gemachten Annahme entsprechend, durch den Ansatz zu formulieren:

$$-\frac{dx}{dt} = k\,(c - x).$$

Die Geschwindigkeit $\frac{dx}{dt}$ hat ein negatives Vorzeichen, um anzudeuten, daß es sich um eine Abnahme des Rohrzuckers handelt. k ist eine für den sich zersetzenden Stoff charakteristische Konstante, welche die Reaktionsgeschwindigkeit bei $c - x = 1$, also bei der Konzentration 1 bedeuten soll; man nennt sie die Geschwindigkeitskonstante. Machen wir uns nun klar, was dieser Ansatz bedeutet!

Die Geschwindigkeit sei z. B. durch einen Umsatz von einem Fünftel der jeweils vorhandenen aktiven Masse in jeder Zeiteinheit von 1 Sekunde definiert, dann folgt daraus, daß die Geschwindigkeit zu Anfang am größten ist und sich von da ab stetig verkleinert, um schließlich unmerklich klein und erst nach einer unendlich langen Zeit Null zu werden; denn sei zu Anfang, zur Zeit 0, die Konzentration gleich 15, so beträgt in der ersten Sekunde der Umsatz $^1/_5$, also 3, zu

Gelatinegallerte studiert. Bei letzterer wurde die Veränderung der Erstarrungsgeschwindigkeit in folgender einfacher Weise gemessen: Reagenzgläser mit den mit einem Nichtleiter versetzten Gelatinelösungen wurden in schmelzendes Eis gesteckt und genau der Zeitpunkt festgestellt, an dem eine kleine hineinfallende Glasperle eben noch bis zur halben Höhe der erstarrenden Lösung einsank. Zur Messung der Gelatinelösungsgeschwindigkeit wurden umgekehrt die Reagenzgläser, die erst eine Zeit lang in Eis gestanden hatten, in Wasser von 26° eingetaucht und nun die Zeit bestimmt, nach der eine auf der Oberfläche der Gallerte gelegene Glasperle bis zu Boden fiel. So zeigte sich, daß nur die oberflächeninaktiven Nichtleiter, wie die eben genannten und Mannit, die Gelbildung beschleunigen, die Gellösung hemmen, während die oberflächenaktiven gerade umgekehrt, und zwar ziemlich nach Maß ihrer Aktivität, die Gelbildung hemmen und die Gellösung beschleunigen. Auch diese Beobachtungen sind, wie wir noch sehen werden, mit der Theorie der Narkose in Zusammenhang gebracht worden.

Sechstes Kapitel.

Die Reaktionsgeschwindigkeit und ihre Beeinflussung durch die Fermente.

Im folgenden Kapitel sollen die Grundlagen der chemischen Kinetik und daran anschließend die physikalische Chemie der Fermente abgehandelt werden. Wir bereiten damit den Grund und Boden vor, auf dem sich das Gebäude einer physikalischen Chemie des Stoffwechsels zu erheben hat. Mit Recht gilt der Stoffwechsel als ein Hauptkriterium des Lebens; das ist aber eine Summe von unter einander verkoppelten Reaktionen, deren Einzelgeschwindigkeiten aufeinander eingestellt sein müssen, wenn das chemische Gleichgewichtssystem, das ein Organismus darstellt, im wesentlichen unverändert für lange Zeit aufrecht erhalten werden soll. Um zu verstehen, wie das geschehen kann, ist es notwendig, sich mit den Gesetzen der Reaktionsgeschwindigkeit bekannt zu machen. In den Fermenten werden wir sodann eigenartige Mittel kennen lernen, die in spezifischer Weise bestimmte Reaktionsgeschwindigkeiten abzuändern vermögen, und mit denen der Organismus es zu Wege bringt, an sich reaktionsträge Stoffe, wie sie die Hauptmasse der lebenden Substanz ausmachen, zu lebhaftem Umsatz zu aktivieren, so daß gerade das Studium der

Fermente wie kein anderes Aufschluß gibt über das Wesen des Stoffwechsels, über die merkwürdige Erscheinung, die bis in die neueste Zeit mystischen Vorstellungen über den Lebensprozeß Vorschub geleistet hat, daß das Molekül der als Nahrung dienenden organischen Stoffe labil wird und zum Zerfall neigt, sobald es in das Zellinnere hineingezogen worden ist und mit der „lebenden Substanz“ in Kontakt gerät.

Mit der Reaktionsgeschwindigkeit haben wir uns schon einmal (S. 67) bei der Ableitung des Massenwirkungsgesetzes von Guldberg und Waage befaßt. Das chemische Gleichgewicht, das sich bei Ablauf einer reversiblen Reaktion einstellt, wurde damals kinetisch aufgefaßt als das Resultat zweier entgegengesetzt gleicher Reaktionsgeschwindigkeiten, und es wurde dabei von der Annahme ausgegangen, daß die Geschwindigkeit einer Reaktion in jedem Zeitteil proportional ist den aktiven Massen der an der Reaktion beteiligten Stoffe. Den Beweis für die Berechtigung dieser Annahme blieben wir aber bislang noch schuldig, und wir wollen nun zunächst an dem Beispiel einer irreversiblen mit passender Geschwindigkeit ablaufenden Reaktion nachträglich den Beweis führen. Eine solche Reaktion ist z. B. die Inversion des Rohrzuckers in Gegenwart von Säure.

Die Rohrzuckerinversion als Beispiel einer monomolekularen Reaktion. Sei c die Anfangskonzentration des Rohrzuckers zur Zeit $t = 0$, $c - x$ die Konzentration in einem beliebigen Zeitmoment, und bezeichnen wir die Geschwindigkeit der Umwandlung des Rohrzuckers durch die in dem Zeitteilchen dt jeweils umgewandelte Menge dx, so ist das Massenwirkungsgesetz, der gemachten Annahme entsprechend, durch den Ansatz zu formulieren:

$$-\frac{dx}{dt} = k\,(c - x).$$

Die Geschwindigkeit $\frac{dx}{dt}$ hat ein negatives Vorzeichen, um anzudeuten, daß es sich um eine Abnahme des Rohrzuckers handelt. k ist eine für den sich zersetzenden Stoff charakteristische Konstante, welche die Reaktionsgeschwindigkeit bei $c - x = 1$, also bei der Konzentration 1 bedeuten soll; man nennt sie die Geschwindigkeitskonstante. Machen wir uns nun klar, was dieser Ansatz bedeutet!

Die Geschwindigkeit sei z. B. durch einen Umsatz von einem Fünftel der jeweils vorhandenen aktiven Masse in jeder Zeiteinheit von 1 Sekunde definiert, dann folgt daraus, daß die Geschwindigkeit zu Anfang am größten ist und sich von da ab stetig verkleinert, um schließlich unmerklich klein und erst nach einer unendlich langen Zeit Null zu werden; denn sei zu Anfang, zur Zeit 0, die Konzentration gleich 15, so beträgt in der ersten Sekunde der Umsatz $^1/_5$, also 3, zu

Beginn der zweiten Sekunde existiert also nur noch die Konzentration 12, der Umsatz beträgt also in der zweiten Sekunde nur noch $2{\cdot}4 = \frac{1}{5} . 12$, in der dritten Sekunde 1·9, in der vierten 1·54 und so fort; der Umsatz pro Zeiteinheit wird kleiner und kleiner. Dies wird etwa durch die Abb. 54 zum Ausdruck gebracht, in welcher auf der Abszisse des Koordinatensystems die Zeiten in Sekunden, auf der Ordinate die zugehörigen bis dahin umgewandelten Mengen aus dem eben fingierten Versuch abgetragen sind.

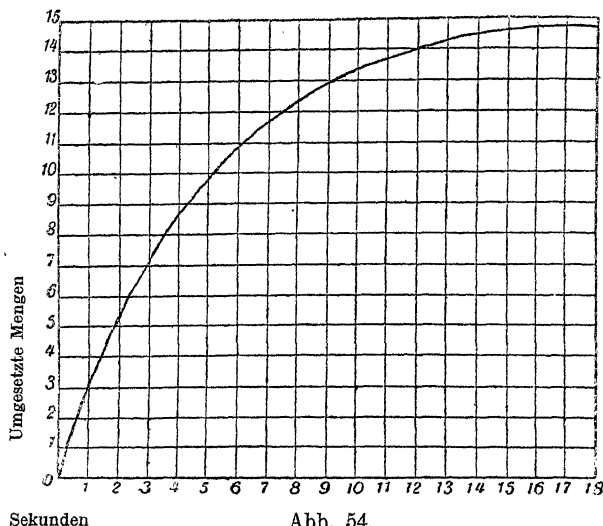



Abb. 54.

Für den praktischen Gebrauch wird die Gleichung $-\frac{dx}{dt} = k(c - x)$ durch Integration besser umgeformt in:

$$kt = \ln \frac{c}{c - x} = \frac{1}{0{\cdot}4343} \log \frac{c}{c - x},$$

in welcher ln den natürlichen Logarithmus (mit der Basis 2·71828 ....) bedeutet.

Daß diese Gleichung nichts anderes besagt, als die vorige, ergibt sich aus folgender Betrachtung:

1. Für $t = 0$ wird $\ln c = \ln (c - x)$, also zu Beginn der Reaktion ist $c = c - x$.

2. Für $c - x = 0$ wird $t = \infty$, also erst nach unendlich langer Zeit erreicht die Reaktion faktisch ihr Ende.

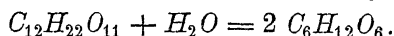
3. Wenn die Zeiten in arithmetischer Progression wachsen, so nehmen die zugehörigen Konzentrationen $c - x$ in logarithmischer ab, d. h. anfangs rasch, dann immer langsamer.

Der Vorzug der zweiten Gleichung vor der ersten ist darin gelegen, daß man zu ganz beliebigen Zeiten t nach dem Beginn der Reaktion durch Beobachtung der gerade noch vorhandenen Konzentration $c - x$ den Wert k berechnen, auf Konstanz prüfen und dadurch feststellen kann, ob der ursprüngliche Ansatz, aus dem die zweite Gleichung abgeleitet ist, stimmt, d. h. ob in jedem Moment die Geschwindigkeit gleich k wäre, wenn die Konzentration den Wert 1 hätte.

Kehren wir nun zu dem Beispiel der Rohrzuckerinversion zurück und verfolgen wir ihren Ablauf mit dem Polarimeter!

Eine bestimmte Lösung drehe zu Anfang eines Versuches die Polarisationsebene um x° nach rechts, nach der Inversion um z° nach links; $x^\circ + z^\circ$ entspricht dann der Ausgangskonzentration c. Nach einer gewissen Zeit t beträgt die Rechtsdrehung nur noch y°; dann entspricht dem Abfall der Konzentration von c auf $c - x$, also der umgesetzten Menge x, die Differenz $x^\circ - y^\circ$.

Die vorher aufgestellte Gleichung $-\frac{dx}{dt} = k\ (c - x)$ läßt sich auf diesen Fall anwenden, obgleich sich nicht bloß eine Verbindung umwandelt, sondern zu den reagierenden Stoffen außer dem Rohrzucker auch Wasser gehört, entsprechend der Gleichung:

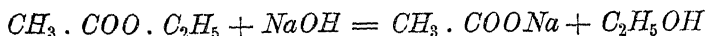
$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = 2\ C_6H_{12}O_6.$$

Aber die Wassermenge überwiegt in den wässerigen Lösungen gewöhnlich so sehr über die Rohrzuckermenge, daß man ihre Abnahme vernachlässigen und sie als konstant betrachten kann. Die Säure, die zugesetzt werden muß, damit die Spaltung mit meßbarer Geschwindigkeit vor sich geht, wirkt nur durch ihre Gegenwart, als „Katalysator“ (s. S. 298); auch ihre Konzentration ist demnach als konstant zu setzen. Es ist also, als ob bloß vom Rohrzucker Molekül für Molekül sich spaltet; man bezeichnet deshalb die Reaktion nach van't Hoff als eine monomolekulare.

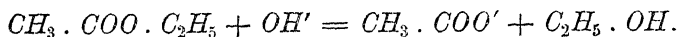
Die experimentelle Verifizierung der aufgestellten Gleichung ist in dem folgenden Versuchsbeispiel enthalten, in dem es sich um die Inversion einer 20%igen Rohrzuckerlösung mit 0·5-norm. Milchsäure bei 25° handelt (nach Nernst):

t'	y_0	$\frac{1}{t} \log \frac{c}{c - x} = k$
0	34·50° (x°)	—
1435	31·10	0·2348
4315	25·00	0·2359
11360	13·98	0·2310
16935	7·57	0·2316
29925	— 1·65	0·2330
∞	— 10·77 (z°)	—

Man ersieht aus der dritten Zahlenrubrik in der Konstanz von k die Verifizierung des Ansatzes. Nach diesem Typus verlaufen zahlreiche physiologisch wichtige Reaktionen; die hydrolytischen Spaltungen sind ja in den Organismen außerordentlich verbreitet.

Die Verseifungsgeschwindigkeit als Beispiel einer bimolekularen Reaktion. Als ein zweites Beispiel zur Illustrierung des Zusammenhangs zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Konzentration wollen wir die Verseifung von Essigsäureäthylester mit Natronlauge betrachten. Die Reaktionsgleichung lautet:

$$CH_3 . COO . C_2H_5 + NaOH = CH_3 . COONa + C_2H_5OH$$

oder, wenn man nur die tatsächlich reagierenden Bestandteile berücksichtigt:

$$CH_3 . COO . C_2H_5 + OH' = CH_3 . COO' + C_2H_5 . OH.$$

In dieser Reaktion verschwinden, wie man sieht, zwei Molekülsorten, die in einer endlichen Konzentration vorhanden sind, im Gegensatz zu den bisher besprochenen, langsam sich verändernden Systemen, in denen die eine reagierende Komponente, Wasser, in einer praktisch unendlich großen und darum unveränderten Konzentration vorhanden war. Deshalb kann für diesen Reaktionstypus auch nicht die bisher gebrauchte Formel der monomolekularen Vorgänge gelten.

Machen wir wieder die dem Guldberg-Waageschen Gesetz entsprechende Annahme, daß die Reaktionsgeschwindigkeit den aktiven Massen der reagierenden Stoffe proportional ist, so muß für den Fall der Verseifung von Äthylester, bei der je ein Molekül Ester mit einem Molekül Lauge in Reaktion tritt, bei der also gleiche Molenmengen von Lauge und Ester verschwinden, der Ablauf des Prozesses durch die Gleichung darstellbar sein:

$$-\frac{dx}{dt} = k\,(c_1 - x)\,(c_2 - x),$$

wenn c_1 und c_2 die Ausgangskonzentrationen von Lauge und Ester bedeuten. Durch Integration läßt sich daraus die Reaktionskonstante berechnen:

$$k = \frac{1}{(c_1 - c_2)\,t} \ln \frac{(c_1 - x)\,c_2}{(c_2 - x)\,c_1}.$$

Für den Fall, daß gleiche Molenmengen zusammengebracht werden, daß also $c_1 = c_2$ ist, gehen die Gleichungen über in:

$$-\frac{dx}{dt} = k\,(c - x)^2$$

und:

$$k = \frac{x}{t\,(c - x)\,c}.$$

Die Anwendbarkeit dieser Gleichungen der bimolekularen Reaktion zeigt das Beispiel eines Verseifungsversuches (nach Nernst):

Die Zahlen unter z in der folgenden Tabelle bedeuten die Anzahl ccm einer $^1/_{23\cdot26}$-norm. Säurelösung, die zu den verschiedenen Zeiten zur Neutralisation von 100 ccm der Reaktionsflüssigkeit nötig waren. Der erste z-Wert 61·95 ist danach ein Maß für die Laugenkonzentration c_1, 61·95—14·92 ein Maß für die Esterkonzentration c_2, $61\cdot95 - z$ ein Maß für x, und führt man noch in der Gleichung für k den natürlichen Logarithmus durch Division mit 0·4343 in den gewöhnlichen

dekadischen über, so läßt sich die Geschwindigkeitskonstante leicht nach der Formel berechnen:

$$k = \frac{23{\cdot}26}{0{\cdot}4343 \,.\, 14{\cdot}92 \,.\, t} \log \frac{z \,.\, (61{\cdot}95 - 14{\cdot}92)}{61{\cdot}95\,(z - 14{\cdot}92)}\,.$$

t	z	k
0	61·95	—
4·89	50·59	2·36
10·37	42·40	2·38
28·18	29·35	3·33
∞	14·92	—

Es gibt ferner Reaktionen, an denen gleichzeitig drei und mehr Moleküle beteiligt sind, wie sich durch Verifizierung der aus dem Prinzip des Massenwirkungsgesetzes hergeleiteten entsprechend geformten Gleichungen beweisen läßt.

Bisher betrachteten wir irreversible Reaktionen. Gehen wir nun zu den reversiblen, zu einem deutlichen Gleichgewicht führenden über, so läßt sich für sie, z. B. für die auf S. 67 betrachteten Reaktion der gegenseitigen Umwandlung von Essigsäure und Äthylalkohol einerseits, Essigester und Wasser andrerseits gerade so zeigen, daß die Geschwindigkeit der Umwandlung gesetzmäßig, d. h. berechenbar vor sich geht, daß, wenn wir z. B. von je 1 Mol Essigsäure und Alkohol ausgehen, die Geschwindigkeit zu der Zeit t, wenn die Molenzahl des entstandenen Esters bzw. Wassers gleich x ist, durch die Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_1\,(1 - x)^2 - k_2 x^2$$

dargestellt ist, wo k_1 und k_2 die Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion im einen und im andern Sinne der Reaktionsgleichung bedeuten. Auf den von Berthelot und Péan de St. Gilles gegebenen Beweis soll hier verzichtet werden. Es sei jedoch daran erinnert, daß nach der kinetischen Ableitung des Gleichgewichts einer reversiblen Reaktion die Gleichgewichtskonstante gleich dem Verhältnis der beiden Geschwindigkeitskonstanten sein muß (siehe S. 68), was ebenfalls bewiesen werden kann.

Die Fermente als Katalysatoren. Es gibt nun eine große Zahl von Stoffen, welche, einem Reaktionssystem zugesetzt, dessen Reaktionsgeschwindigkeit verändern. Zu ihnen gehören die Fermente[1]). Nach

[1]) Von ausführlicheren Darstellungen der physikalischen Chemie der Fermentwirkungen sind besonders zu nennen: H. Euler, Chemie der Enzyme, 2. Aufl. 1920; Bayliss, Das Wesen der Enzymwirkung 1910; R. O. Herzog in Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen, 4. Aufl. 1913.

Wilhelm Ostwald ist der Begriff eines Fermentes etwa folgendermaßen zu umschreiben: Ein Ferment ist ein Stoff, welcher die Geschwindigkeit einer Reaktion vergrößert, obgleich er sich an der Reaktion nicht oder doch wenigstens nicht in stärkerem Maße beteiligt, d. h. obgleich er nicht oder doch nicht erheblich in eines der Endprodukte der Reaktion eintritt.

Diese Definition greift auf einen alten, in den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts von Berzelius geschaffenen Begriff zurück, auf den der Katalysatoren, dessen Bedeutung damals unerkannt blieb, dem überhaupt nur wenig Beachtung geschenkt wurde, weil seine Schaffung nur eine Klassifizierung und nicht die gesuchte Erklärung der Fermentationen bedeutete. Berzelius nannte nämlich Katalysatoren alle jene Körper, die „durch ihre bloße Gegenwart die schlummernden Verwandtschaften der Stoffe zu erwecken vermögen". Damit schuf er einen großen Komplex von Erscheinungen, die als Vorgänge der anorganischen und der organischen Natur bis dahin gesondert und ohne Beziehung nebeneinander existiert hatten. Denn unter den Begriff der Katalysatoren fallen sowohl die geformten Fermente, die Mikroorganismen, wie die ungeformten Fermente, die Enzyme, als auch die anorganischen Katalysatoren, die Säuren, Laugen, Metalle, Metallsalze. Es ist hauptsächlich Berzelius' Verdienst, daß wir heute die Wirkungen aller dieser Stoffe unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu betrachten gelernt haben; die Inversion des Rohrzuckers durch Säuren oder Platin, Palladium, Iridium, Silber stellen wir auf gleiche Stufe mit der Invertasewirkung[1]; den Zerfall von Wasserstoffperoxyd in allerlei organischen Gewebsauszügen[2] vergleichen wir mit dem Zerfall in Gegenwart von Platin, Silber, Braunstein; die Bildung von Alkohol und Kohlensäure in einem Gemisch von Acetaldehyd und Ameisensäure in Gegenwart von Rhodium[3] hat vielleicht Analogien in der etappenweisen Umwandlung des Zuckers durch die Hefe; die Umwandlung des Äthylalkohols in Essigsäure durch das Mycoderma setzen wir seiner Umwandlung durch Platin gleich; die Zersetzung des Zystins durch Blutkohle in Kohlensäure, Wasser, Schwefelsäure und Ammoniak[4] stellen wir in Parallele mit der ent-

---

[1] Siehe dazu: Rayman u. Sulč, Zeitschr. f. physik. Chemie **21**, 481 (1906); Sulč, ebenda **33**, 47 (1899); Plzák u. Hušek, ebenda **47**, 733 (1904).

[2] Schönbein, Journ. f. prakt. Chemie (1) **89**.

[3] Siehe Schade, die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Kiel 1907.

[4] O. Warburg u. Negelein, Biochem. Z. **113**, 257 (1921).

sprechenden Umwandlung innerhalb der Organe. Auch ist in der neueren Zeit die Brücke zwischen geformten und ungeformten Fermenten endgültig geschlagen, seit das Agens der alkoholischen Gärung, dieses bis dahin exquisiten Zellvorganges, vom lebenden Protoplasten durch Eduard Buchner losgelöst wurde[1]). Und so ist aus der Metallkatalyse, der Enzymwirkung, der Gärungs- und Fäulniserregung der Mikroorganismen eine lange, kontinuierliche Reihe einander koordinierter Prozesse geworden. — Was dann Ostwald an hervorragend Wichtigem und Neuem zu der alten Berzeliusschen Fermentdefinition hinzugefügt hat, basiert auf den seit Berzelius' Zeiten entwickelten Gesetzen der Reaktionskinetik. Damit, daß Ostwald die Katalysatoren als Beschleuniger von Reaktionen einführte, die an und für sich unmerklich oder merklich langsam verlaufen, unterwarf er die bis dahin in einen mystischen Nebel eingehüllten Fermentationen den Gesetzen, die für die Reaktionsgeschwindigkeit gelten, erhob sie also zu scharf definierten, meßbaren und eventuell berechenbaren Vorgängen. Für die Physiologie bedeutet das, wie wir sehen werden, nicht weniger, als daß zum ersten Male die Wege gewiesen wurden, auf denen zu einem wirklichen Verständnis der physiologischen Grundphänomene des Stoffwechsels, seiner dissimilatorischen sowohl wie seiner assimilatorischen Phase, und der regulatorichen Vorgänge zu gelangen ist; es bedeutet zugleich, daß nun die zahlreichen Spekulationen über ein „lebendes Eiweiß“ oder „Biogen“ als ein höchst labiles Molekül, dessen Existenz zur Erklärung des organischen Stoffwechsels zu postulieren sei, bei Seite geschoben werden können. Mit Ostwalds Lehre ist in der Tat eine neue Ära für die Physiologie der Stoffwechselvorgänge angebrochen. —

I. Die Gleichgewichtserscheinungen bei den Fermentreaktionen. Betrachten wir zur Orientierung zunächst ein recht einfaches Beispiel eines katalytischen Vorganges! In Wasser gelöster Rohrzucker wird bekanntlich durch Invertase, aber, wie wir vorher (S. 295) sahen, auch in Gegenwart von Säure leicht in Dextrose und Lävulose umgewandelt; die Wasserstoffionen der Säure vertreten also das Ferment Invertase. Die Katalyse durch Säure, wie überhaupt jeder chemische Prozeß, geht noch rascher vor sich beim Erwärmen. Aber die Inversion erfolgt bekanntlich auch allein durch längeres Erhitzen der rein wässerigen unangesäuerten Lösung, nur viel langsamer, und enorm

---

[1]) Siehe E. Buchner, H. Buchner und M. Hahn, Die Zymasegärung. München und Berlin 1903.

langsam schließlich auch in Wasser von gewöhnlicher Temperatur. Der Katalysator $H^{\cdot}$ beschleunigt also nur eine Reaktion, die auf die gleiche Weise an und für sich schon vor sich geht. Dabei wird der Katalysator nicht verbraucht; denn zum Schluß der Reaktion findet sich gerade so viel Säure im Reaktionsgemisch, wie zu Beginn. — Ein anderes Beispiel ist die Umwandlung von Knallgas in Wasser. Bei gewöhnlicher Temperatur verläuft die Reaktion unendlich langsam, bei 440° ist ihre Geschwindigkeit schon gut meßbar, und sie wird dann noch stark gesteigert durch Zusatz von Metallen, besonders von Platin oder Palladium, die aber auch schon bei gewöhnlicher niederer Temperatur eine ziemlich rasche Vereinigung der Gase zu Wasser bewirken. Auch hier bleibt der Katalysator unverändert zurück.

Einfluß der Katalysatoren auf das chemische Gleichgewicht. Lassen wir die Kinetik dieser Katalysen zunächst ganz bei Seite, so ist schon aus diesen Tatsachen sofort eine höchst wichtige Konsequenz zu ziehen: Eine jede chemische Reaktion, welche freiwillig vor sich geht, ist, wie jeder freiwillige Vorgang überhaupt, mit einer Abnahme der freien Energie verbunden, d. h. der Vorgang vermag bei geeigneter Versuchsanordnung arbeitsfähige, frei verwandelbare Energie zur Verfügung zu stellen (siehe Kap. 12), und die Abgabe freier Energie erfolgt so lange, bis ein Gleichgewichtszustand erreicht ist. Dieser Zustand ist dadurch charakterisiert, daß jetzt jede Änderung desselben unfreiwillig ist, d. h. daß das Verlassen des Zustandes unbedingt eine Energiezufuhr erheischt. Wenn wir nun soeben konstatierten, daß ein Stoff als Katalysator fungieren kann, indem er eine freiwillige Reaktion beschleunigt, ohne selbst dabei irgendwie verändert zu werden, dann kann auch unmöglich der Katalysator Energie dazu hergeben, die Gleichgewichtslage des chemischen Systems, die auch ohne ihn erreicht würde, dauernd zu verschieben. Denn wäre es möglich, so ließe sich mit Hilfe des Fermentes ein Perpetuum mobile konstruieren. Man brauchte dann nur ein chemisches System ohne das Ferment in die Ruhelage übergehen zu lassen, dann das Ferment zuzusetzen, welches das Gleichgewicht verschiebt, dann das unveränderte Ferment wieder zu entfernen, worauf freiwillig wieder die Ruhelage erreicht würde, wieder das Ferment wirken zu lassen, und so fort ins Unbegrenzte. Die Erfahrung hat aber gelehrt, daß ein Perpetuum mobile eine Unmöglichkeit ist.

Was der Katalysator ändert, kann danach nichts weiteres sein, als die Geschwindigkeit, mit welcher die Gleichgewichtslage erreicht wird.

Der Katalysator fungiert also sozusagen als das „Schmiermittel“ einer Energie umformenden Maschinerie [Bredig][1]), oder — ein Vergleich, welcher mir wegen später zu erörternden Analogien näher liegt — als die Gleitfläche eines geneigten Schienenstranges, auf der die freie Energie gleichsam wie die Last eines Eisenbahnwagens absinkt. Mit dieser Anschauung stimmt durchaus überein, daß, wie auch die Überführung von Rohrzucker in Invertzucker oder die Verwandlung von Wasserstoff und Sauerstoff in Wasser vorgenommen wird, jedesmal der Endzustand bei gewöhnlicher Temperatur durch das praktisch völlige Verschwinden der Ausgangsstoffe charakterisiert ist.

Übersetzen wir diese Erkenntnis nun in die Sprache der Reaktionskinetik! Angenommen, zwei Substanzen treten miteinander in Reaktion. Ihre aktiven Massen betragen c_1 und c_2, und die Reaktionsgeschwindigkeit sei $v_1 = k_1 c_1 c_2$ (S. 67), wobei k_1 die Geschwindigkeit für die Konzentration $c_1 = c_2 = 1$ bedeutet. Besteht nun die Wirkung eines Katalysators in nichts weiter als darin, daß er die Geschwindigkeit verändert, so wird sich dieser Einfluß in der Formulierung nur durch eine Änderung der Geschwindigkeitskonstante äußern; im übrigen drückt die Gleichung nach wie vor die Geltung des Guldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetzes aus. Bei der Reaktion mögen nun aber zwei Reaktionsprodukte entstehen, deren Konzentrationen c_3 und c_4 dann fortwährend anwachsen, und die dadurch mehr und mehr die Tendenz gewinnen, sich mit der Geschwindigkeit $v_2 = k_2 c_3 c_4$ in die Ausgangsstoffe zurückzuverwandeln. Es wird dann also in jedem Moment die Reaktion mit einer Totalgeschwindigkeit $v_1 - v_2 = k_1 c_1 c_2 - k_2 c_3 c_4$ verlaufen (s. S. 68). Schließlich werden durch die stetige Abnahme von c_1 und c_2 und die stetige Zunahme von c_3 und c_4 die einander entgegengesetzten Geschwindigkeiten gleich groß; damit ist ein Gleichgewicht erreicht, das durch die Gleichung:

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{c_3 c_4}{c_1 c_2}$$

charakterisiert ist (siehe S. 69). Es fragt sich nun, wie ein Katalysator auf die Geschwindigkeit dieser Reaktion $v_1 - v_2$ einwirkt. Nach dem, was über die Wirkung eines Katalysators bisher ausgemacht wurde, ist anzunehmen, daß jedenfalls der Geschwindigkeitsfaktor k_1 sich vergrößern wird, daß also die Konzentrationen der reagierenden Stoffe rascher zugunsten derjenigen der Reaktionsprodukte sich verkleinern

---

[1]) Bredig, Ergebnisse der Physiologie 1902, I, 136.

werden, als ohne das Ferment. Wenn das aber das einzige ist, dann muß die Folge sein, daß erstens einmal das Gleichgewicht, in welchem reagierende Stoffe und Reaktionsprodukte sich die Wage halten, eher erreicht wird, daß aber zweitens auch das Gleichgewicht im Vergleich mit dem, das ohne den Katalysator erreicht wird, mehr nach der Seite der Reaktionsprodukte verschoben ist; denn wenn k_1 wächst, und k_2 ungeändert bleibt, dann muß in der Ruhelage des Systems $c_3 c_4$ im Verhältnis zu $c_1 c_2$ jetzt größer sein als vorher. Die Vergrößerung von k_1 kann aber nicht das einzige sein, was der Katalysator bewirkt, wenn er ein Stoff ist, der, ohne sich merklich an der Reaktion zu beteiligen, durch seine bloße Anwesenheit wirkt, bei der Reaktion also nicht verbraucht wird; denn dann ist er nicht dazu fähig, wie wir ja vorher feststellten, einen Gleichgewichtszustand zu verschieben. Daraus folgt, daß die Geschwindigkeitskonstante k_2 durch die Anwesenheit des Katalysators in genau demselben Verhältnis vergrößert werden muß, wie k_1; denn nur dann bleibt $\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{c_3 c_4}{c_1 c_2}$.

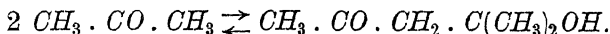
Aus dieser Erkenntnis werden wir nachher eine für die Physiologie ungemein bedeutsame Konsequenz ziehen. Hier seien zunächst einige Beispiele dafür gegeben, daß es tatsächlich Katalysatoren gibt, die das typische Gleichgewicht, wie es aus dem Verlauf einer deutlich reversiblen Reaktion resultiert, nicht verändern. So reagieren Jod und Wasserstoff bei 300—400° miteinander und bilden Jodwasserstoff; aber die Reaktion schreitet nicht bis zum völligen Verschwinden der Ausgangsstoffe fort, sondern es stellt sich ein von der Temperatur bestimmtes Gleichgewicht ein, das auch erreicht wird, wenn man umgekehrt vom Jodwasserstoff ausgeht, der in Jod und Wasserstoff dissoziiert. Man kann nun die Reaktion durch Platinschwamm beschleunigen, das Gleichgewicht wird dann rascher erreicht, aber es wird keineswegs verrückt; mit und ohne Katalysator werden ungefähr 19% des Jodwasserstoffs bei 350° zersetzt[1]).

Oder noch wichtiger für uns ist ein Beispiel für die Katalyse in einem flüssigen System: nach den Untersuchungen von Koelichen[2]) ist die Kondensation von Azeton zu Diazetonalkohol reversibel, es findet also auch umgekehrt die Verwandlung des Alkohols in Azeton freiwillig statt:

---

[1]) Hautefeuille, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **64**, 608 (1867) und Lemoine, Ann. Chim. Phys. [5] **12**, 145 (1877); Bodenstein, Zeitschr. f. physik. Chemie **13**, 56 (1894) **22**, 1 (1897).

[2]) Koelichen, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 129 (1900).

$$2\ CH_3 . CO . CH_3 \rightleftarrows CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 OH.$$

Die Reaktion wird durch Natronlauge, Triäthylamin, Tetraäthylammoniumhydroxyd, Ammoniak, Piperidin, also durch Hydroxylionen beschleunigt. Man mag nun vom Alkohol oder vom Azeton ausgehen, diese in größeren oder geringeren Konzentrationen nehmen (wenigstens innerhalb gewisser Grenzen kann man variieren), große oder kleine Mengen des Katalysators OH' verwenden, das Verhältnis der Konzentrationen im Gleichgewichtszustand ist, wie die folgende Tabelle zeigt, stets das gleiche [1]:

Katalysator	Katalysatorkonzentration	K
Piperidin	0·109 -normal	0·038
Triäthylamin	0·49 „	0·036
Ammoniak	0·55 „	0·038
Tetraäthylammoniumhydroxyd	0·0076 „	0·037
Natronlauge	0·0725 „	0·036
Natronlauge	0·00725 „	0·035

Nun gibt es aber auch Katalysen, die ganz anders verlaufen; die Reaktion macht nicht bei dem gleichen Umsatz Halt, wie in Abwesenheit des Katalysators, oder der Endzustand ist ein verschiedener je nach der Art des wirkenden Katalysators. Dies trifft bei den für uns wichtigsten, enzymatischen Reaktionen sogar besonders häufig zu; umsomehr haben wir uns zu fragen, wie das mit der gegebenen Definition eines Katalysators in Übereinstimmung gebracht werden kann.

Es sind hier zwei Fälle zu unterscheiden: der in Gegenwart des Katalysators erreichte Endzustand, der von dem Endzustand der unkatalysierten Reaktion verschieden ist, ist entweder ein echtes, oder er ist ein „falsches" Gleichgewicht. Was das letztere bedeutet, wird am besten durch ein Beispiel klar gemacht:

„Falsche" Gleichgewichte. Wasserstoffperoxyd wird durch viele fein verteilte Metalle, wie Platin, Palladium, Gold, Eisen, Kupfer u. a. (s. S. 344) katalytisch vollständig in Wasser und Sauerstoff zerlegt. Auch Silber führt die Zersetzung herbei, aber unter gewissen Umständen macht diese Zersetzung nach einer gewissen Zeit Halt, und zwar wahrscheinlich weil das Peroxyd das Silber auflöst [Bredig] [2]. Es tritt also scheinbar ein Gleichgewichtszustand ein, wie bei einer typischen unvollständig verlaufenden, reversiblen Reaktion.

[1] Siehe ferner: Turbaba, Zeitschr. f. physik. Chemie **38**, 505 (1901), Zeitschr. f. Elektrochemie **8**, 70 (1902); Schoorl, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **19**, 398 (1900); **22**, 31 (1903); auch Nernst u. Hohmann, Zeitschr. f. physik. Chemie **11**, 352 (1893).

[2] Bredig, Anorganische Fermente. Leipzig 1901 S. 57

Aber das Gleichgewicht ist kein echtes, vielmehr geht die Reaktion auch nach Ausschaltung des Katalysators weiter, nur mit unmeßbar kleiner Geschwindigkeit.

Ein ähnlicher Fall ist von W. Fraenkel[1]) studiert worden. In Gegenwart von H-Ionen zerfällt der Diazoessigester vollständig nach der Gleichung:

$$N_2 : CHCOO \,.\, C_2H_5 + H_2O + H^{\cdot} \rightarrow CH_2OH \,.\, COO \,.\, C_2H_5 + N_2 + H^{\cdot}$$

in Glykolsäureester und Stickstoff. Sind nun außerdem Chlorionen anwesend, so kommt eine Nebenreaktion zustande, durch die die katalysierenden H-Ionen weggefangen werden:

$$N_2 : CHCOO \,.\, C_2H_5 + H^{\cdot} + Cl' = CH_2Cl \,.\, COO \,.\, C_2H_5 + N_2;$$

infolgedessen kommt die Reaktion zum Stillstand; es ist scheinbar ein Gleichgewichtszustand erreicht, der sich aber leicht als „falsches Gleichgewicht" erweisen läßt, da erneuter Zusatz von Säure genügt, um die Reaktion in Richtung der Hauptgleichung weiterzutreiben.

Noch ein dritter Fall mag erwähnt werden, der deshalb von Interesse ist, weil dabei ein Reaktionsprodukt der katalysierten Reaktion selbst durch Ausschaltung des Katalysators den Stillstand herbeiführt. Nach C. H. Neilson[2]) wird Amygdalin durch fein verteiltes Platin ähnlich gespalten, wie durch Emulsin. Aber die Reaktion wird rasch durch die entstehende Blausäure, welche das Platin „vergiftet" (siehe S. 346), bis zur Unmerklichkeit verlangsamt.

In analoger Weise ist wohl auch die Verschiedenheit des Endzustandes, den eine Reaktion in Gegenwart eines Enzyms erreicht, von dem, den sie in Gegenwart eines anorganischen Katalysators oder auch in Abwesenheit irgendeines Fermentes erreicht, häufig nur vorgetäuscht, und der Endzustand der enzymatischen Reaktion stellt in Wahrheit nur ein „falsches Gleichgewicht" dar[3]). Z. B. werden Glukoside, wie etwa das eben genannte Amygdalin, in wässeriger Lösung bei höherer Temperatur oder mit Säure total aufgespalten[4]); wenn aber die Spaltung in Gegenwart von Emulsin erfolgt, so macht sie

[1]) Fraenkel (unter Bredig), Zeitschr. f. Elektrochemie **11**, 525 (1905); Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 202 (1907).

[2]) C. H. Neilson, Amer. Journ. of physiol. **15**, 148 (1906). Siehe ferner: Brode, Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 257 (1901); E. Stern (unter Bredig), ebenda **50**, 513 (1905).

[3]) Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 25 (1889); **18**, 416 (1895); Zeitschr. f. physiolog. Chemie **16**, 281 (1895); auch Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 257 (1901).

[4]) Noyes und Hall, Zeitschr. f. physik. Chemie **18**, 240 (1895).

Halt, lange bevor alles Glykosid aufgebraucht ist, wie wenn eine reversible Reaktion vorläge, wie etwa die Reaktion zwischen Essigester und Wasser (s. S. 67). Ebenso kommt die Aufspaltung des Arginins durch Arginase lange vor dem zu erwartenden vollständigen Ablauf der Reaktion zum Stillstand (R. E. Gross[1]), u. a.).

Der Grund ist wahrscheinlich auch in diesen Fällen allmähliche Ausschaltung des Fermentes durch die Reaktionsprodukte. Dafür spricht schon, daß man nach Einstellung des scheinbaren Gleichgewichts oft nur von neuem Enzym zuzufügen braucht, um die begonnene Spaltung weiterzutreiben. Es ist also nur sozusagen das Schmiermittel (s. S. 301) im Verlauf der Reaktion unbrauchbar geworden, gerade so wie in dem Versuch von Fraenkel, und durch weiteren Zusatz gelingt es, die natürlichen chemischen Widerstände wieder zu überwinden und das System nach dem wirklichen Ruhepunkt weiter hinzuschieben. Ferner spricht dafür, daß die erwähnte Aufspaltung des Arginins durch Zusatz des einen Spaltungsproduktes Harnstoff nur unwesentlich gehemmt wird, kräftig dagegen durch das andere Spaltprodukt Ornithin. Endlich ist dafür, daß kein wahres Gleichgewicht vorliegt, sondern ein unechtes, der Umstand anzuführen, daß es nicht gelingt, von den Spaltprodukten des Amygdalins, Blausäure, Traubenzucker, Benzaldehyd ausgehend zum Amygdalin zu gelangen (Tammann), wie man wegen der echten Reversibilität der Reaktion von Äthylalkohol und Essigsäure zum Essigester gelangen, oder wie man in Gegenwart von Platin ebenso gut den Jodwasserstoff in Jod und Wasserstoff spalten, wie ihn aus den Spaltprodukten regenerieren kann.

Verbindungen zwischen Katalysator und Reaktionsprodukt. Die Ausschaltung der Enzyme beruht wahrscheinlich auf der Bildung reversibler oder irreversibler Verbindungen mit den Reaktionsprodukten, so wie es in dem zitierten Versuch von Neilson wohl auch der Fall ist. Diese Erklärung liegt z. B. am nächsten, wenn man die Angabe von Medwedew[2]) berücksichtigt, daß, wenn die Oxydation des Salizylaldehyds zu Salizylsäure durch die Oxydationsfermente der Leber frühzeitig stillsteht, man durch Neutralisation der gebildeten Säure mit Natriumkarbonat die Oxydation wieder anfachen kann[3]). Besonders

[1]) R. E. Gross (unter A. Kossel) Zeitschr. f. physiol. Chem. **112,** 236 (1920).

[2]) Medwedew, Pflügers Arch. **74,** 193 (1899).

[3]) Siehe auch die entsprechende Selbsthemmung der Milchsäurebildung im Muskelpressaft und deren Aufhebung durch Natriumbikarbonat nach Embden mit Kondo [Biochem. Zeitschr. **45,** 63 (1912)].

nahe gelegt wird diese Erklärung auch durch die Versuche von Abderhalden und Gigon[1]) über die Hemmung enzymatischer Dipeptidspaltung durch zugesetzte Aminosäuren. Der Zerfall von Glyzyl-*l*-Tyrosin in Gegenwart von Hefepressaft wird nämlich durch Zusatz von Glykokoll nicht, durch Zusatz von *l*-Tyrosin sehr stark verzögert; er wird aber auch durch andere Aminosäuren gehemmt, aber nur durch solche, welche in den natürlichen Eiweißkörpern enthalten sind; er wird z. B. durch *d*-Alanin, nicht durch *l*-Alanin, durch *l*-Leuzin, nicht durch *d*-Leuzin gehemmt. Es erscheint als das Gegebene, anzunehmen, daß das selbst optisch aktive Enzym befähigt ist, für seine Betätigung mit bestimmten, nämlich den natürlich vorkommenden stereoisomeren Aminosäuren in Reaktion zu treten; dann wird der hemmende Einfluß des Zusatzes als die Folge einer Ablenkung des Enzyms von dem zu spaltenden Dipeptid leicht verständlich[2]).

In vielen Fällen verlaufen aber auch die enzymatischen Reaktionen bis zum echten Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion, d. h. oft bis zum völligen Aufbrauch der Ausgangsstoffe, sei es daß die Spaltprodukte für das Enzym indifferent sind, wie es wenigstens im wesentlichen (s. dazu S. 355) für die Inversion des Rohrzuckers durch die Invertase zutrifft, sei es, daß die Spaltprodukte, die das Enzym ausschalten könnten, in unlösliche Verbindungen übergehen, wie es z. B. für das Fibrin und den Käsestoff zutrifft, sei es, daß sie sonstwie aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden; so geht nach Abderhalden und Gigon die Aufspaltung des Eiweißes im Darm nur deshalb so glatt vor sich, weil die störenden Spaltlinge gleich nach ihrem Freiwerden wegresorbiert werden; so schreiten innerhalb von Zellen manche Zersetzungen wohl nur deshalb weiter und weiter fort, weil die Spaltprodukte zu anderen Reaktionen weiter verwendet, z. B. fortoxydiert werden (s. Kap. 12).

Verschiebung des Gleichgewichts durch den Katalysator. Es wurde nun bereits gesagt, daß es auch echte Fermentgleichgewichte gibt, welche nach der Relation der an ihnen beteiligten reagierenden Stoffe und Reaktionsprodukte anders beschaffen sind, als das echte Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion; die Echtheit des Gleichgewichts dokumentiert sich darin, daß derselbe Endzustand von beiden Seiten der Reaktionsgleichung her zu erreichen ist. Im ersten Moment erscheint dies als im Widerspruch mit dem zweiten Hauptsatz der Ther-

---

[1]) Abderhalden und Gigon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 251 (1907).

[2]) Siehe auch S. 355 ff.

modynamik, mit dem Satz von der Unmöglichkeit des Perpetuum mobile (s. S. 300); denn jede Verschiebung eines echten Gleichgewichts erfordert einen Aufwand an Arbeit, und der Katalysator kann für diese Arbeit nicht als Energiequelle dienen, wofern er selbst bei der Katalyse nicht verändert wird, sondern allein durch seine Gegenwart wirkt. Aber dies letztere Verhalten charakterisiert in Wirklichkeit nur den idealen Katalysator; definitionsgemäß (s. S. 298) kann ein Katalysator auch bis zu einem gewissen Grade selbst am Endgleichgewicht mitbeteiligt sein; wir haben ja auch bei der Erörterung der falschen Gleichgewichte schon mit Verbindungen zwischen den Reaktionskomponenten und dem Enzym gerechnet, und falls es sich dabei um reversible Verbindungen zwischen einem Ferment und den Komponenten einer reversiblen Reaktion handelt, wird man auch keinen Grund mehr finden, von einem „falschen" Gleichgewicht zu sprechen, wenn reagierende Stoffe und Reaktionsprodukte in einem anderen Konzentrationsverhältnis zueinander stehen, als im „echten" Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion.

Man kann dieses Verhalten leicht formulieren[1]): Die Gleichung $A \rightleftarrows B$ sei der Ausdruck einer reversiblen Reaktion zwischen den Stoffen A und B. Alsdann wird das Gleichgewicht, das sich bei der gegenseitigen Umwandlung der Stoffe einstellt, durch die Gleichung zu formulieren sein:

$$K = \frac{[B]}{[A]} \text{ (s. S. 68).}$$

Wir wollen nun annehmen, daß in Gegenwart eines Katalysators die Umwandlung von A in B so erfolgt, daß A sich reversibel mit dem Katalysator verbindet, so daß jeweilen

$$k_a = \frac{[\mathrm{Kat}\,.\,A]}{[\mathrm{Kat}]\,.\,[A]}$$

ist, daß aus dem Zerfall dieses Zwischenprodukts Kat . A der Stoff B hervorgeht, und daß die Geschwindigkeit dieser Umwandlung von A in B mit Hilfe des Katalysators jeweilen der Konzentration von Kat . A proportional ist; die Geschwindigkeit ist alsdann:

$$v_1 = k_1\,.\,[\mathrm{Kat}\,.\,A] = k_1\,.\,k_a\,[\mathrm{Kat}]\,[A],$$

wenn k_1 den Geschwindigkeitskoeffizienten bezeichnet.

In entsprechender Weise kann angenommen werden, daß die katalytische Umwandlung von B in A über die Zwischenverbindung Kat. B geht. Die Geschwindigkeit dieser Umwandlung wäre dann auszudrücken durch:

$$v_2 = k_2\,.\,[\mathrm{Kat}\,.\,B] = k_2\,.\,k_b\,[\mathrm{Kat}]\,[B].$$

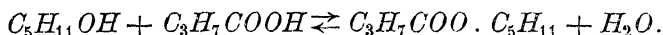
Im Gleichgewicht sind die beiden Geschwindigkeiten gleich groß; es ist also:

$$\frac{k_1}{k_2} = K_{\mathrm{Kat}} = \frac{k_b\,[B]}{k_a[A]}.$$

Das Katalysatorgleichgewicht der Reaktion $A \rightleftarrows B$ unterscheidet sich demnach von dem Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion durch den Faktor $\frac{k_b}{k_a}$. Nur für den Fall, daß $k_b = k_a$, d. h. daß der Katalysator ebenso stark vom Ausgangsprodukt A wie vom Reaktionsprodukt B gebunden wird, ist die Lage des Gleichgewichtes in beiden Fällen dieselbe.

Es steht also nicht im Widerspruch mit dem Begriff des Katalysators, wenn eine Gleichgewichtsverschiebung durch den Katalysator eintritt[1]. Für das Vorkommen der hier angenommenen chemischen Verbindungen des Fermentes werden wir später (S. 318, 331, 333, 355) verschiedene Anhaltspunkte gewinnen. Außer den chemischen Verbindungen kommen aber auch noch physikalische Bindungen durch Adsorption und durch feste Lösung in Betracht (S. 339 ff. und 361).

Ein Fall von Gleichgewichtsverschiebung durch ein Enzym ist von Dietz [unter Bodenstein[2]] genauer untersucht worden. Es handelte sich um die Bildung und Zersetzung von Amylbutyrat nach der Reaktionsgleichung:

$$C_5H_{11}OH + C_3H_7COOH \rightleftarrows C_3H_7COO \,.\, C_5H_{11} + H_2O.$$

Wenn Amylalkohol und Wasser derart im Überschuß vorhanden sind, daß ihre Konzentration für den ganzen Versuchsverlauf konstant gesetzt werden kann, so ist die Geschwindigkeit dieser Umwandlung durch die Gleichung gegeben (s. S. 297):

$$\frac{-dx}{dt} = k_1 (a - x) - k_2 x = k_1 [\text{Säure}] - k_2 [\text{Ester}].$$

Das Gleichgewicht muß also, unabhängig davon, ob es durch Bildung oder durch Zerfall des Esters erreicht wird, definiert sein durch:

$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{[\text{Ester}]}{[\text{Säure}]}.$$

In der Tat wird nun auch stets von beiden Seiten der Reaktionsgleichung her derselbe Endzustand erreicht, ebensowohl wenn Pankreaslipase als Katalysator verwendet wird, wie wenn Salz- oder Pikrinsäure zur Wirkung kommt. Aber die katalysierende Säure verschiebt das Gleichgewicht mehr nach der Seite des Esters, als das Enzym (ca. 85% gegen 75% Esterbildung).

---

[1] Siehe hierzu: Acree und Johnson, Americ. Chem. Journ. **38**, 258 (1907).

[2] Dietz, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **52**, 279 (1907); Bodenstein und Dietz, Zeitschr. f. Elektrochemie **12**, 605 (1906).

Zur Erklärueg dieser Gleichgewichtsverschiebung ist zu berücksichtigen, daß die Katalyse mit Säure im homogenen System vor sich geht, die mit Pankreaslipase wegen der Unlöslichkeit im Amylalkohol im heterogenen System. Im einzelnen sind die Gründe für die hier zutage tretende Gleichgewichtsverschiebung noch nicht genügend klargelegt; auf alle Fälle spielen Adsorptions- und Quellungsvorgänge, welche praktisch der Bildung einer chemischen Verbindung zwischen Enzym und Substrat gleichkommen, bei der Reaktion im heterogenen Systeme mit hinein[1]).

Auf andere Fälle von Gleichgewichtsverschiebung durch Enzyme werden wir nachher noch zu sprechen kommen.

Synthesen durch Fermente. Mit der Erörterung der Versuche von Bodenstein und Dietz haben wir nun schon ein weiteres wichtiges Kapitel aus der Physikochemie der Katalysatoren angeschnitten. Es ist nämlich ersichtlich, daß ein Enzym offenbar fähig sein kann, einen Stoff, wie z. B. den Amylester, sowohl zu zerlegen, wie auch denselben Stoff aus seinen Spaltprodukten wieder aufzubauen. Vom Standpunkt der Katalysatorentheorie der Fermentwirkungen ist dies nicht weiter verwunderlich; es folgt ja aus den thermodynamischen Betrachtungen (s. S. 300), daß ein Katalysator, wenn er mit dem Substrat und den Reaktionsprodukten nicht oder nur unbeträchtlich in Reaktion tritt, eine reversible Reaktion ebenso in der einen Richtung wie in der entgegengesetzten beschleunigen muß. Aber bis vor kurzem war man keineswegs geneigt, den Fermenten diese doppelte Fähigkeit des Umsatzes zuzutrauen. Man war vielmehr der Meinung, daß die Fermente nur „den Atomverband in den Molekülen zu lockern“ vermögen, und stellte die Fermentreaktionen in Gegensatz zu den synthetischen Vorgängen in den Organismen, die durch ihr unlösbares Verbundensein mit dem lebenden Protoplasma selbst charakterisiert sein sollten. Zu dieser Meinung war man teils durch den Gang der physiologischen Forschung, teils durch die irrtümliche Verallgemeinerung eines häufig geltenden thermochemischen Satzes gelangt.

Was das erste Moment betrifft, so ist es eine Tatsache, daß die gewöhnlich zur Beobachtung gelangenden Fermentreaktionen in „Lockerungen des Atomverbandes“ bestehen; es werden kompliziert zusammengesetzte Stoffe — und zu diesen gehören die begreiflicherweise vielfach untersuchten Nahrungsstoffe der Tiere — in einfachere Produkte

---

[1]) Siehe hierzu: Herzog in Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen (3. Aufl.), S. 195 (1910). Ferner A. E. Taylor, Journ. of biol. chem. 2, 87 (1906).

abgebaut; es sei nur an die mannigfachen Fermenteinwirkungen erinnert, denen die Nahrungsstoffe im Verdauungstraktus unterliegen. Die Spaltung geschieht aber vielfach, um eine Verbindung für den Stoffwechsel der Zellen nutzbar zu machen, die ihn nur in einer vereinfachten Form aufzunehmen vermögen; der Spaltung folgt dann eine Regeneration aus den einfachen Bruchstücken in den Zellen oder Organen selbst, wo die Verfolgung des Vorganges unseren experimentellen Hilfsmitteln oft einigermaßen entzogen ist. Man gelangt dann nur zu leicht dazu, den ganzen unanalysierten Komplex von Erscheinungen dort im Zellinneren als vital zu bezeichnen und in Gegensatz zu den allein erforschten extrazellulären Vorgängen zu stellen. Aber die neueren Entdeckungen der zahlreichen intrazellulären Fermente legen hier den Gedanken an die prinzipiell zu fordernde synthetisierende Wirkung der Fermente und deren Bedeutung für die Erklärung der meist dunklen Stoffwechselprozesse nahe. Es ist möglich, daß vielfach in den Zellen dieselbe Reaktion den Weg im inversen Sinne abläuft, den sie extrazellulär, durch ein ähnliches Ferment geleitet, schon durchlaufen hat.

Endotherme Reaktionen und das principe du travail maximum. Das zweite Moment, welches die Meinung aufkommen ließ, die Fermente seien außerstande, Synthesen zu bewirken, ist das folgende: die Synthesen, die Kondensationen sind gewöhnlich Prozesse, die unter Verbrauch von Wärme vor sich gehen, also endotherme Reaktionen; und gleichzeitig vielfach unfreiwillige Prozesse, zu deren Zustandekommen es der Zufuhr freier Energie, sei es in Form von Licht, sei es als Wärme oder Elektrizität, bedarf (siehe Kap. 12). Da die Fermente aber im allgemeinen keine Energiequellen sind — zumal dann nicht, wenn sie, wie so häufig, schon in Spuren wirksam sind, und wenn sie mit keiner der Komponenten der katalytischen Reaktion merklich reagieren —, und da die von ihnen geleiteten Reaktionen freiwillig, d. h. ohne eine Einwirkung von außen, verlaufen, so können anscheinend bei synthetisierenden, endothermen Prozessen Fermente nicht oder nicht allein beteiligt sein; die lebende Zelle, in der die Reaktionen zustande kommen, muß aktiv eingreifen. Diese Folgerung basiert auf der falschen Voraussetzung, daß alle endothermen Prozesse des Aufwandes äußerer Arbeit bedürfen, daß nur exotherme Prozesse freiwillig ablaufen. Diese von Berthelot zum Prinzip erhobene Regel, das „principe du travail maximum“, stimmt allerdings in den meisten Fällen; aber schließlich spricht jede einzelne reversible Reaktion gegen seine Allgemeingültigkeit (Horstmann). Denn wenn das Gleichgewicht im einen Sinne

der Reaktionsgleichung unter Wärmeabgabe angestrebt wird, so findet im anderen Sinn die Annäherung unter Wärmeverbrauch statt. Wenn bei 800 bis 1000° sich Wasser aus Wasserstoff und Sauerstoff bildet, so wird Wärme frei; wenn bei derselben Temperatur Wasser in seine Gaskomponenten zerfällt, so wird Wärme gebunden. Es gibt demnach freiwillig verlaufende, endotherme Reaktionen, bei denen also eventuell die Bedingungen für fermentative Beschleunigung erfüllt sind. Aber, wie gesagt, sie sind nicht häufig. Man kann fragen, warum das so ist, warum die meisten Reaktionen exotherme Vorgänge sind, Vorgänge ohne merkliche endotherme Seite, also irreversible exotherme Reaktionen. Die Antwort ist zum Teil in den Beziehungen zwischen dem chemischen Gleichgewicht und der Temperatur enthalten, deren Erörterung für uns aus mehreren Gründen von Interesse ist.

Das Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht. Diese Beziehung hat van 'tHoff[1]) durch die Gleichung der sogenannten Reaktionsisochore [Nernst][2]) ausdrückt:

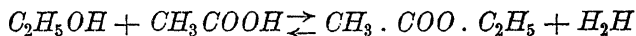
$$\frac{d \ln k}{dT} = - \frac{U}{RT^2}.$$

Darin bedeutet $\frac{d \ln k}{dT}$ die Änderung der Gleichgewichtskonstanten mit der absoluten Temperatur T, U die Wärme, die beim Ablauf der Reaktion im Sinn der Reaktionsgleichung entwickelt wird, R die Gaskonstante. Durch Integration läßt sich unter der Voraussetzung, daß U sich mit der Temperatur nicht ändert (s. Kap. 12), die Gleichung umformen in:

$$\ln k = \frac{U}{RT} + C;$$

darin ist C eine Konstante.

Aus diesen Formeln ist abzulesen, wie eine Temperaturänderung ein chemisches Gleichgewicht verschieben muß. Ist $U = 0$, dann ist auch $\frac{d \ln k}{dT} = 0$, die Gleichgewichtskonstante also unabhängig von der Temperatur. Dieser Fall ist annähernd bei der Reaktion:

$$C_2H_5OH + CH_3COOH \rightleftarrows CH_3 . COO . C_2H_5 + H_2H$$

gegeben; das Gleichgewicht zwischen reagierenden Bestandteilen und Reaktionsprodukten wird tatsächlich durch Temperaturvariierung kaum

[1]) Siehe van 'tHoff, Vorlesungen, Heft **1**, 136.

[2]) Siehe Nernst, Theoret. Chemie, 7. Aufl., 676 ff. (1913).

verschoben. — Ist U positiv, die Reaktion also exotherm, dann muß nach der zweiten Gleichung Temperatursteigerung den Faktor k, d. h. das Verhältnis der entstehenden zu den verschwindenden Stoffen (S. 302), verkleinern, also das System nach der Seite der verschwindenden Stoffe, der reagierenden Ausgangsstoffe, also im Sinne der endothermen Reaktion verschieben. Umgekehrt, wenn U negativ ist, dann bedeutet Temperatursteigerung Vergrößerung von k, also weitere Verschiebung des Gleichgewichtes im Sinne des endothermen Vorganges. Kurz läßt sich das beides ausdrücken durch den Satz: „Steigende Temperatur begünstigt das unter Wärmeabsorption gebildete System“ (van 'tHoffs Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht).

Zwei Beispiele mögen den Satz erläutern: Die Dissoziation der Gase verläuft unter Wärmeabsorption, Temperaturerhöhung begünstigt den endothermen Vorgang. Also muß die Dissoziation bei Erwärmung zunehmen, was ja auch tatsächlich der Fall ist. Man erinnere sich der Dissoziation von Salmiak, von karbaminsaurem Ammonium u. a (siehe S. 52). — Unter den Elektrolyten gibt es aber sehr viele mit positiver Dissoziationswärme (siehe S. 75); bei ihnen muß also mit der Erwärmung ihrer Lösung die Dissoziation zurückgehen[1]). Dies äußert sich eventuell sehr eigentümlich in der Leitfähigkeit. Gewöhnlich nimmt diese ja bei Elektrolytlösungen mit der Temperatur zu (siehe S. 92), weil die Erhöhung der Ionenbeweglichkeit den Rückgang der Dissoziation überkompensiert. In einigen Ausnahmefällen, wie z. B. beim Fluorwasserstoff, der Phosphorsäure und der unterphosphorigen Säure, trifft aber das Entgegengesetzte zu, und hier sinkt dann die Leitfähigkeit, wenigstens in bestimmten Temperaturintervallen, mit Steigerung der Temperatur (Arrhenius).

Die Frage, die uns eben beschäftigte, warum die exothermen irreversiblen Reaktionen so überwiegend vorkommen, läßt sich nun mit der van'tHoffschen Formel bis zu einem gewissen Grade beantworten. Unsere gewöhnliche Temperatur, etwa 290° der absoluten Skala, ist verhältnismäßig niedrig, und daher sind die Gleichgewichte größtenteils deutlich nach der exothermen Seite hin verschoben; beim absoluten Nullpunkt müßten sogar alle Reaktionen samt und sonders vollständig und exotherm ablaufen[2]). Umgekehrt, bei sehr hohen Temperaturen, sehen wir, daß die gewöhnlich so seltenen endothermen Vorgänge mehr in den Vordergrund treten, wie die Bildung von Cyan aus Kohlenstoff und Stickstoff, von Azetylen aus Kohlenstoff und Wasserstoff, die Zer-

---

[1]) Dieser Rückgang ist freilich vielfach wenig erheblich. So beträgt z. B. der Dissoziationsgrad bei der Konzentration 0·08-normal für $NaCl$ bei 18° 86%, bei 100° 83%, für HCl bei 18° 93%, bei 100° 90%. Für K_2SO_4 ist der Rückgang schon namhafter, für 18° und 100° gelten die Werte 73% und 65% [Noyes, Journ. de chim. phys. **6**, 505 (1908)].

[2]) vant'Hoff, Vorlesungen, Heft 1, 160.

setzung von Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff beweisen. Was für Gründe aber schließlich dafür maßgebend sind, daß manche Reaktionen freiwillig bei niederer Temperatur sowohl exotherm als auch endotherm verlaufen, d. h. in entgegengesetzter Richtung, also reversibel sind, das läßt sich nicht sagen.

Nach solchen reversiblen Reaktionen aber unter denjenigen zu suchen, bei denen die Enzyme der Organismen sich betätigen, das ist natürlich für die Erkenntnis der Fermentbedeutung für den ganzen Stoffwechsel, für das Verständnis der synthetischen Vorgänge in den lebenden Wesen von der allergrößten Bedeutung. Man darf darum nicht bloß von den komplizierten Stoffen ausgehen und den Modus ihres Abbaues unter dem Fermenteinfluß untersuchen, sondern man muß umgekehrt die Fermente auch auf das Gemisch der isolierten Spaltungsprodukte einwirken lassen und zusehen, ob nicht eine Regeneration des Ausgangsmaterials eintritt. Von vornherein ansehen kann man einer Reaktion die Reversibilität nicht. Die meisten in Frage kommenden organischen Reaktionen verlaufen ja ohne Katalysatoren unendlich langsam, so daß wir nicht in die Lage kommen, das Gleichgewicht der unkatalysierten Reaktion kennen zu lernen. Nach dem Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht wird im allgemeinen möglichste Erhöhung der Temperatur im Reaktionsgemisch von Vorteil sein, da die Regeneration meist ein endothermer Prozeß ist. Ja manchmal wird die Temperaturerhöhung direkt den Ausschlag geben; kennt man doch Reaktionen, die durch verhältnismäßig geringfügige Variationen im Gebiet der physiologischen Temperaturen einmal endotherm und das andere Mal exotherm verlaufen. Schüttelt man z. B. bei etwa 32° ungelöstes Thalliumchlorür mit einer Lösung von Kaliumrhodanid, so entsteht eine Lösung, in der gleich viel Cl' und CNS' enthalten ist; im Bodenkörper befinden sich $TlCl$ und $TlCNS$. Oberhalb 32° verschwindet Cl' und geht CNS' in Lösung unter Wärmebindung, unterhalb 32° geht der umgekehrte Prozeß unter Wärmeentwicklung vor sich [Knüpffer und Bredig[1]] (siehe auch Kap. 12). In den letzten zwei Jahrzehnten ist es nun in der Tat geglückt, entsprechend den Forderungen der Theorie der Katalysatoren, eine große Anzahl von Synthesen unter der Einwirkung von Enzymen im Reagenzglas zustande kommen zu lassen.

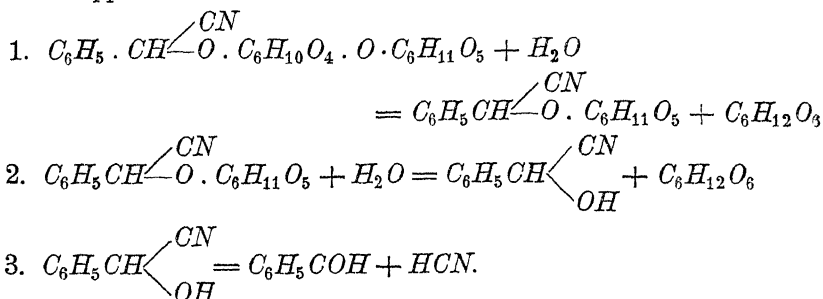
Fermentative Synthese von Glykosiden. Beginnen wir mit der fermentativen Glukosidsynthese! Zuerst nahm Emmerling[2]) die

[1]) Knüpffer und Bredig, Zeitschr. f. physik. Chemie **26,** 255 (1898).
[2]) Emmerling, Ber. d. d. chem. Ges. **34,** 3810 (1901).

alten Versuche von Tammann wieder auf und versuchte den Aufbau des Amygdalins aus seinen Spaltprodukten Blausäure, Benzaldehyd und Traubenzucker mit Hilfe des Emulsins (S. 304), aber ebenso vergeblich wie dieser. Dagegen glückte die Regeneration aus den Produkten einer minder tiefen Spaltung. Die Spaltung des Amygdalins verläuft nämlich in drei Etappen:

$$1.\ C_6H_5 . CH\begin{matrix}\diagup CN \\ \diagdown O\end{matrix} . C_6H_{10}O_4 . O \cdot C_6H_{11}O_5 + H_2O = C_6H_5CH\begin{matrix}\diagup CN \\ \diagdown O\end{matrix} . C_6H_{11}O_5 + C_6H_{12}O_6$$

$$2.\ C_6H_5CH\begin{matrix}\diagup CN \\ \diagdown O\end{matrix} . C_6H_{11}O_5 + H_2O = C_6H_5CH\begin{matrix}\diagup CN \\ \diagdown OH\end{matrix} + C_6H_{12}O_6$$

$$3.\ C_6H_5CH\begin{matrix}\diagup CN \\ \diagdown OH\end{matrix} = C_6H_5COH + HCN.$$

Zu jeder der drei Reaktionen gehört wahrscheinlich ein eigenes Enzym, und die drei Enzyme zusammen bilden das Emulsin [Rosenthaler[1]]. Emmerling ging nun von der Beobachtung aus, daß Maltase das Amygdalin nur bis zur ersten Stufe, also bis zu Mandelsäurenitrilglukosid und Traubenzucker spaltet, und ließ die Maltase auf ein Gemisch dieser beiden wirken; er konnte so in der Tat das Amygdalin regenerieren[2]).

Interessanter ist der Verlauf der fermentativen Synthese von Mandelsäurenitril (Benzaldehydcyanhydrin) aus Benzaldehyd und Blausäure, also die Umkehrung der Etappe 3 des Amygdalinabbaues. Bei dieser reversiblen Reaktion kommt es nämlich zu einer Gleichgewichtsverschiebung im Verhältnis zur unkatalysierten Reaktion, aber zu einer Gleichgewichtsverschiebung besonderer Art. Nach Rosenthaler[3]) macht in einem bestimmten Gemisch von Benzaldehyd und Blausäure bei Abwesenheit eines Enzyms die Bildung des Nitrils Halt, wenn etwa 60% der Blausäure gebunden sind, in Gegenwart von Emulsin schreitet dagegen die Reaktion bis zur Bindung von etwa 80% fort. Aber nicht bloß das! Sondern die enzymatische Synthese verläuft asymmetrisch, d. h. es entsteht überwiegend optisch aktives *d*-Benzaldehydcyanhydrin, während bei der Reaktion ohne Katalysator das Gemisch andauernd inaktiv bleibt.

---

1) Rosenthaler, Biochem. Zeitschr. **28**, 408 (1910).

2) Über den Aufbau von Salicin aus Saligenin und Traubenzucker mit Emulsin siehe Visser, Verhandl. Kon. Akad. van Wetensch. Amsterdam 1904, 766.

3) Rosenthaler, Biochem. Zeitschr. **14**, 238 (1908).

Asymmetrischer Aufbau und Abbau durch Katalysatoren. Es ist nun eine Aufgabe von besonderer Wichtigkeit, den Nachweis zu führen, daß auch diese Fermentreaktion unter die Katalysen zu rubrizieren ist. Diese Aufgabe ist noch nicht völlig gelöst, aber auf Grund einer Reihe von Studien kann man es doch wenigstens als in hohem Maße wahrscheinlich bezeichnen, daß es sich um eine Katalyse handelt. Die Aufgabe ist deshalb so wichtig, weil der Aufbau optisch aktiver Stoffe aus optisch inaktivem Material als eine besonders charakteristische Leistung lebender Wesen gilt, und weil hier zum ersten Male eine asymmetrische Synthese mit Hilfe eines Enzyms gelungen ist.

Der nicht minder charakteristische asymmetrische Abbau von razemischen Gemischen mit Hilfe von Enzymen ist ja schon oft nachgewiesen worden. Es sei hier nur an Emil Fischers bekannte Untersuchungen[1] über die Glykoside erinnert, nach denen z. B. das β-Methyl-*d*-Glukosid vom Emulsin gespalten, das spiegelbildisomere α-Methyl-*d*-glukosid dagegen intakt gelassen wird, Untersuchungen, die zu dem viel zitierten Satz führten, daß Enzym und Glukosid zueinander passen müssen wie Schloß und Schlüssel, wenn sie eine chemische Wirkung aufeinander ausüben sollen[2]. Oder es sei an die Versuche von Emil Fischer und Abderhalden[3] über die Spaltbarkeit der Polypeptide durch Pankreasferment erinnert, nach denen z. B. *d*-Alanyl-*d*-alanin gespalten, *d*-Alanyl-*l*-alanin und *l*-Alanyl-*d*-alanin nicht gespalten, oder *l*-Leucyl-*l*-leucin gespalten, *l*-Leucyl-*d*-leucin und *d*-Leucyl-*l*-leucin nicht gespalten wird.

Es fragt sich nun also, ob anorganische Katalysatoren etwas ähnliches leisten können, oder ob sich in diesen stereochemischen Spezifitäten die komplizierte Eigenart der lebenden Substanz, von der die Enzyme herstammen, dokumentiert.

Ein erster Fall von asymmetrischem Abbau mit Hilfe einfacher chemisch definierter Katalysatoren ist vor kurzem von Bredig und Fajans[4] aufgefunden und erklärt worden. Nach Bredig und Balcom[5] zerfällt

---

[1] Emil Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 2992 (1894); Zeitschr, f. physiolog. Chemie **26**, 60 (1898).

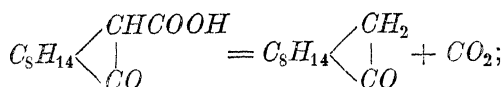
[2] Siehe auch Bayliss, Journ. of physiol. **46**, 236 (1913).

[3] Emil Fischer u. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie **46**, 52 (1905) u. **51**, 264 (1907); auch Emil Fischer u. Bergell, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 2592 (1903) u. **37**, 3103 (1904). Ferner Dakin, Journ. of physiol. **30**, 253 (1903).

[4] Bredig u. Fajans, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 752 (1908); Fajans, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 25 (1910).

[5] Bredig u. Balcom, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 740 (1908).

Kampfokarbonsäure in verschiedenen Lösungsmitteln mit verschiedener Geschwindigkeit in Kampfer und Kohlensäure nach der Gleichung:

$$C_8H_{14}\left\langle\begin{array}{l}CHCOOH\\ |\\ CO\end{array}\right. = C_8H_{14}\left\langle\begin{array}{l}CH_2\\ |\\ CO\end{array}\right. + CO_2;$$

die Reaktion verläuft nach dem monomolekularen Typus, die Geschwindigkeitskonstanten für verschiedene Lösungsmittel sind die folgenden:

Temperatur 98.0°

Lösungsmittel	$k \cdot 10^5$
Anilin	3250
Alkohol	1040
Benzol	848
Phenetol	736
Äther	302
Wasser	212

Da die verschiedenen Lösungsmittel bei der Reaktion nicht verbraucht werden, so kann man sie als Katalysatoren von verschiedener Wirkungskraft auffassen (siehe S. 366). Verwendet man nun ein optischaktives Lösungsmittel, so erscheint es möglich, daß der Zerfall der *d*-Kampfokarbonsäure mit einer anderen Geschwindigkeit erfolgt als der Zerfall der *l*-Kampfokarbonsäure. Das optisch aktive Lösungsmittel entspräche dann einem Enzyme; denn auch die Enzyme sind als optisch aktiv anzusehen, da ohne das die stereochemische Spezifität ihrer Wirkung ganz unbegreiflich wäre. Bredig und Fajans haben nun in der Tat herausgefunden, daß, während in den optisch inaktiven Lösungsmitteln die Spaltung der beiden optischen Antipoden mit der gleichen Geschwindigkeit vor sich geht, in dem natürlichen linksdrehenden Nikotin die *d*-Säure um 12% rascher zersetzt wird, als die *l*-Säure; sie geben dafür folgende Belege:

je 1 g

d-Säure		*l*-Säure	
in 3 ccm Nikotin	$k_d = 0.00493$	in 5 ccm Nikotin	$k_l = 0.00436$
„ 5 „ „	0.00493	„ 5 „ „	0.00444
„ 10 „ „	0.00479	„ 10 „ „	0.00421
Mittel:	0.00488	Mittel:	0.00434
Mittlerer Fehler 1%		Mittlerer Fehler 2%	

$$\frac{k_d}{k_l} = 1.12.$$

Aber es genügt auch schon, das Nikotin einem inaktiven Lösungsmittel als Katalysator zuzusetzen, um den asymmetrischen Zerfall der Kampfokarbonsäure herbeizuführen. Löst man z. B. 1 g Säure in 20 ccm Nitrobenzol und setzt 1.02 ccm Nikotin hinzu, so steigt die Geschwin-

digkeitskonstante $k = 0.000333$ der nicht mit Nikotin katalysierten Reaktion bei der *d*-Säure auf 0.00302, bei der *l*-Säure nur auf 0.00279. Endlich läßt sich das Nikotin auch durch andere optisch-aktive Basen ersetzen. Löst man z. B. 1 g Säure mit 1.65 g Chinin in 10 ccm Acetophenon bei 75°, so zerfällt die *l*-Säure sogar um 46% rascher als die *d*-Säure; nimmt man statt des Chinins ebensoviel Chinidin, so zerfällt gerade umgekehrt die *d*-Säure um etwa 46% rascher als die *l*-Säure.

Zum asymmetrischen Abbau der Kampfokarbonsäure haben sich bisher nur optisch-aktive Basen als brauchbar erwiesen; es liegt darum die Vermutung nahe, daß der Mechanismus dieser Katalyse der ist, daß der basische Katalysator sich zunächst mit den beiden aktiven Säuren zu Salzen verbindet, und daß dann die beiden Salze mit verschiedener Geschwindigkeit zerfallen, wobei der Katalysator wieder frei wird. Wir kämen hier also abermals (siehe S. 308) zu der Annahme einer Zwischenverbindung zwischen dem Enzym und dem zu zerlegenden Substrat.

Diese Versuche von Bredig und Fajans repräsentieren ohne Frage eine künstliche Nachbildung der stereochemischen Spezifität der Enzyme. Wenn auch nicht eine so exquisite Spezifität hier vorliegt, wie in den vorher zitierten Fällen, wo das Enzym den einen Antipoden ganz unangegriffen läßt und allein den anderen aufspaltet, so ist, wie wir gleich sehen werden, eine derartig weitgehende Unterscheidung der Antipoden durch die Enzyme auch nur ein Grenzfall. Denn es gibt eine ganze Anzahl von enzymatischen asymmetrischen Spaltungen, die qualitativ und quantitativ mit der Reaktion von Bredig und Fajans vergleichbar sind. So fand z. B. Dakin[1]), daß die Methyl-, Äthyl-, Isoamyl- und Benzylester der *d*-Mandelsäure wie auch der *l*-Mandelsäure durch Lipase gespalten werden; aber die Ester der *d*-Säure zerfallen rascher als die der *l*-Säure, und zwar etwa im selben Maß verschieden, wie die *d*- und *l*-Kampfokarbonsäure durch Chinin und Chinidin verschieden rasch gespalten werden. Abderhalden und Pringsheim[2]) fanden, daß die Preßsäfte der Pilze Allescheria gayonii und Rhizopus tonkinensis von den beiden Antipoden des Leucylglycins dasjenige rascher spalten, welches das natürlich vorkommende *l*-Leucin enthält. Nach R. O. Herzog und A. Meier[3]) oxydieren abgetötete Pilze

[1]) H. D. Dakin, Journ. of physiol. **30,** 253 (1903); **32,** 199 (1905). Siehe auch: O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48,** 205 (1906).

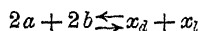
[2]) Abderhalden u. Pringsheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **59,** 249 (1909).

[3]) R. O. Herzog u. A. Meier, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **59,** 57 (1909).

die optischen Isomeren von Weinsäure, Milchsäure und Mandelsäure mit verschiedener Geschwindigkeit, und Entsprechendes gilt nach Abderhalden und Guggenheim[1]) für die Oxydation der beiden Tyrosine durch die Tyrosinase aus Russula delica. Genug, der asymmetrische Abbau durch die verschiedenen Enzyme gestaltet sich genau so, wie der asymmetrische Abbau im Modell von Bredig und Fajans.

Kehren wir nun zu der asymmetrischen enzymatischen Synthese zurück, welche von Rosenthaler beobachtet wurde, und fragen wir uns, ob es auch dafür ein Analogon unter den Katalysen mit chemisch definiertem Katalysator gibt! Bei der Synthese von Rosenthaler handelt es sich, wie gesagt, um die Synthese von rechtsdrehendem Mandelsäurenitril aus den optisch-inaktiven Komponenten Blausäure und Benzaldehyd mit Hilfe von Emulsin. Gerade diese selbe Reaktion haben nun neuerdings Bredig und Fiske[2]) nachgeahmt, indem sie statt des Emulsins als Katalysator optisch-aktive Basen benutzten. Man erhält bei Zusatz des linksdrehenden Chinins zu den in Benzol oder in Chloroform gelösten Blausäure und Benzaldehyd rechtsdrehendes Nitril und bei Zusatz des rechtsdrehenden Chinidin linksdrehendes Nitril neben der razemischen Verbindung. Also auch die enzymatische asymmetrische Synthese ist keine spezifische Leistung der Enzyme.

Suchen wir endlich diese eigenartigen Gleichgewichtsverschiebungen auch noch vom Standpunkt der reaktionskinetischen Auffassung der Katalysen aus uns verständlich zu machen! Eine allgemeine Formulierung der asymmetrischen Synthese versuchte Fajans[3]) auf folgende Weise: Bei der reversiblen Reaktion zwischen den Stoffen a und b treten die optischen Antipoden x_d und x_l auf; bei Abwesenheit eines Katalysators verläuft die Reaktion nach der Gleichung:

$$2a + 2b \rightleftarrows x_d + x_l$$

bis zu einem Gleichgewicht, das durch die Gleichung:

$$K = \frac{k_{\rightarrow}}{k_{\leftarrow}} = \frac{[x_d]}{[a] \cdot [b]} = \frac{[x_l]}{[a] \cdot [b]}$$

definiert ist, in der $k_{\rightarrow}$ und $k_{\leftarrow}$ die Geschwindigkeitskonstanten der unkatalysierten Reaktion bedeuten.

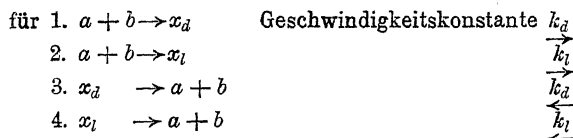
In Gegenwart eines asymmetrischen Katalysators mögen nun für die vier in Betracht kommenden Teilreaktionen folgende Geschwindigkeitskonstanten gelten:

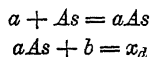
---

[1]) Abderhalden u. Guggenheim, ebena **54,** 331 (1907); siehe auch Bertrand u. Weisweiler, Liebigs Annalen **351,** 486 (1907).

[2]) Bredig u. Fiske, Biochem. Zeitschr. **46,** 7 (1912).

[3]) Fajans, loc. cit. S. 84.

für 1.	$a + b \rightarrow x_d$	Geschwindigkeitskonstante $\underset{\rightarrow}{k_d}$
2.	$a + b \rightarrow x_l$	$\underset{\rightarrow}{k_l}$
3.	$x_d \rightarrow a + b$	$\underset{\leftarrow}{k_d}$
4.	$x_l \rightarrow a + b$	$\underset{\leftarrow}{k_l}$

Die Katalyse komme so zustande, daß der asymmetrische Katalysator As mit a, bzw. mit x_d und x_l eine Zwischenverbindung bildet; die katalisierte Reaktion 1 verläuft also z. B. in den zwei Stufen:

$$a + As = aAs$$
$$aAs + b = x_d$$

Dabei werde die erste Stufe mit unmeßbar großer Geschwindigkeit durchlaufen.

Das Gleichgewicht für x_d, das sowohl von den Geschwindigkeiten der unkatalysierten wie der katalysierten Reaktion abhängt, muß dann der Gleichung entsprechen:

$$\underset{\rightarrow}{k_d}[aAs].[b] + k_{\rightarrow}[a].[b] = \underset{\leftarrow}{k_d}[x_d As] + k_{\leftarrow}[x_d]; \tag{1}$$

und entsprechend gilt für x_l:

$$\underset{\rightarrow}{k_l}[aAs].[b] + k_{\rightarrow}[a].[b] = \underset{\leftarrow}{k_l}[x_l As] + k_{\leftarrow}[x_l]. \tag{2}$$

Bei der Bildung der Zwischenverbindungen mit As mögen noch folgende Gleichgewichte auftreten:

$$k_1 = \frac{[aAs]}{[a].[As]};\ k_2 = \frac{[x_d As]}{[x_d].[As]};\ k_3 = \frac{[x_l As]}{[x_l].[As]}.$$

Setzen wir die aus diesen Gleichungen sich ergebenden Werte für $[aAs]$, $[x_d As]$ und $[x_l As]$ in die Gleichungen (1) und (2) ein, so erhalten wir:

$$(\underset{\rightarrow}{k_d} k_1 [As] + k_{\rightarrow}).[a].[b] = (\underset{\leftarrow}{k_d} k_2 [As] + k_{\leftarrow})[x_d] \tag{3}$$

und:

$$(\underset{\rightarrow}{k_l} k_1 [As] + k_{\rightarrow}).[a].[b] = (\underset{\leftarrow}{k_l} k_3 [As] + k_{\leftarrow})[x_l]. \tag{4}$$

Also ist:

$$\frac{[x_d]}{[x_l]} = \frac{\underset{\rightarrow}{k_d} k_1 [As] + k_{\rightarrow}}{\underset{\rightarrow}{k_l} k_1 [As] + k_{\rightarrow}} \cdot \frac{\underset{\leftarrow}{k_l} k_3 [As] + k_{\leftarrow}}{\underset{\leftarrow}{k_d} k_2 [As] + k_{\leftarrow}} \tag{5}$$

Wir kommen demnach zu folgendem Ergebnis: $[x_d]$ kann von $[x_l]$ im Gleichgewicht verschieden sein, d. h. die Synthese verläuft asymmetrisch, wenn die Geschwindigkeit der Bildung und der Zersetzung der optischen Antipoden, $\underset{\rightarrow}{k_d}$, $\underset{\leftarrow}{k_d}$, $\underset{\rightarrow}{k_l}$ und $\underset{\leftarrow}{k_l}$ untereinander verschieden sind, was unter der Voraussetzung, daß der asymmetrische Katalysator selbst am Gleichgewicht teilnimmt, den Forderungen der Thermodynamik nicht widerspricht.

Prinzipiell ist also die asymmetrische enzymatische Synthese (wie auch der asymmetrische Abbau) verständlich. Der einzelne Fall kann aber erst als wirklich erklärt gelten, wenn die zum Gleichgewicht führenden einzelnen Geschwindigkeiten gemessen sind[1]).

Auch bei manchen anderen Glukosiden ist die fermentative Syn-

---

[1]) Siehe hierzu Rosenthaler, Zeitschr. f. physik. Chemie **73**, 760 (1910); Fajans, ebenda **75**, 232 (1910).

these gelungen; so wurden von van't Hoff[1]), von Bayliss[2]) und namentlich von Bourquelot mit Bridel und Hérissey[3]) die Glukoside von ein-, zwei- und dreiwertigen Alkoholen mit Glukose durch Enzymzusatz gebildet. Die folgende Abb. 55 nach einem Versuch von Bayliss zeigt, wie vorzüglich eine enzymatische Spaltung und ihr Gegenprozeß, die Synthese, dem Idealfall eines katalytischen Vorgangs entsprechen kann.

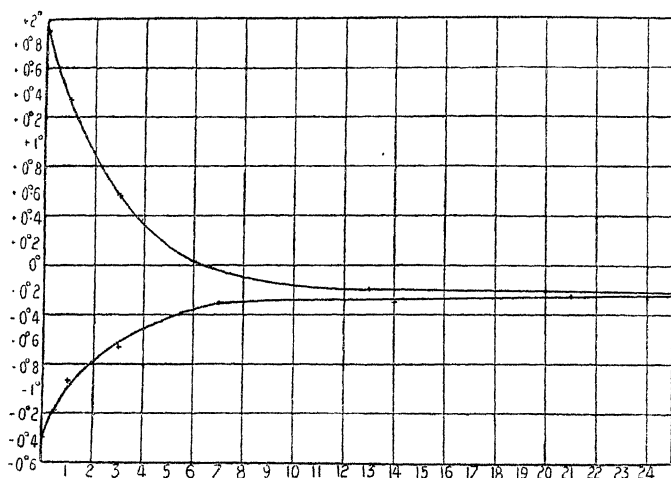



Abb. 55.

Es handelt sich bei dem Versuch um die hydrolytische Spaltung von β-Glyzerin-Glukosid durch Emulsin und um die Regeneration desselben Glukosids aus den Spaltprodukten. Die beiden Ausgangsgemische enthielten genau äquivalente Mengen von Glyzerin, Glukose und Wasser einerseits, von Glukosid und Wasser andererseits; dazu wurden gleiche Mengen Emulsin hinzugesetzt. Der Fortgang der Reaktion wurde polarimetrisch gemessen; auf der Ordinate sind Drehungswinkel, auf der Abszisse Tage abgetragen. Man sieht, daß von beiden Seiten her dasselbe Endgleichgewicht, entsprechend einer Drehung von — 0·22° erreicht wird.

Fermentative Synthese von Kohlehydraten. Gehen wir nun zu den nicht minder wichtigen und theoretisch nicht minder interessanten

---

[1]) van't Hoff, Sitzungsber. der Kgl. preuß. Akad. d. Wissenschaft 1910, 963.

[2]) Bayliss, Journ. of physiol. **46,** 236 (1913).

[3]) Bourquelot u. Bridel, Journ. de Pharm. et de Chim. Sér. 7. **6,** 13ff. (1912) und **10,** 361 u. 393 (1914), Bourquelot, Hérissey u. Bridel, Compt. rend. de l'Acad. **156,** 491 (1913); Bourquelot, Ann. de Chim. (9) **3,** 287 (1915) u. **7,** 153 (1917).

ermentativen Kohlehydratsynthesen über! Es ist das große 'erdienst von A. Croft Hill[1]), zum ersten Male systematisch nach iner enzymatischen Reversion geforscht zu haben. Er ließ Hefe-ıaltase, welche Maltose in Traubenzucker zu spalten vermag, auf 0%ige Lösungen von Traubenzucker mehrere Monate lang bei 30° inwirken und stellte fest, daß im Lauf der Zeit die Drehung der olarisationsebene und das Reduktionsvermögen der Lösungen Ände-ıngen erfahren, welche auf die Bildung von Maltose bezogen werden önnen. Die genaue Nachprüfung durch Emmerling[2]) hat dann frei-ch ergeben, daß es sich nicht um Maltose, sondern merkwürdiger-'eise um Isomaltose handelt; auf jeden Fall war es aber eine Biose, ie im Versuch von Croft Hill auf enzymatischem Wege aus einem [onosaccharid erzeugt worden war, und eine Reihe anderer Biosen it dann später von Bourquelot mit Bridel und Aubry[3]) ebenfalls ıit Hilfe von Enzymen synthetisiert worden. E. F. Armstrong[4]) eigte sodann, daß hier sehr komplizierte und eigenartige Verhältnisse orliegen, die er nach seinen Erfahrungen in den Satz zusammenfaßte, aß ein Enzym diejenige Biose aufbaut, die es nicht zu spalten ver-ıag, und diejenige Biose spaltet, die es nicht aufzubauen vermag. [ach Armstrong liegen nämlich die Dinge folgendermaßen:

durch Maltase: Maltose → Glukose
„ Emulsin: Maltose ← Glukose
„ Emulsin: Isomaltose → Glukose
„ Maltase: Isomaltose ← Glukose.

Dies ist natürlich ganz etwas anderes, als was man nach dem ewöhnlichen Schema der Katalyse erwartet. Hervorzuheben ist dabei, aß es sich nicht etwa um vollständig in der Richtung der Pfeile ver-ıufende Reaktionen handelt, sondern um unvollständige Reaktionen, ie Halt machen, bevor das Ausgangsprodukt verbraucht ist. Daraus olgt schon[5]), daß es wahrscheinlich nicht ganz zutrifft, daß beispiels-veise Isomaltose gar nicht durch Maltase, und daß Maltose gar nicht urch Emulsin gespalten wird[6]), sondern es handelt sich wohl um

1) A. Croft Hill, Journ. of the Chem. Soc. **73,** 634 (1898).

2) Emmerling, Ber. d. d. chem. Ges. **34,** 600 u. 2206 (1901).

3) Bourquelot, Bridel u. Aubry, Compt. rend. de l'Acad. **164,** 443 u. 521 (1917); **165,** 728 (1917); **168,** 253 u. 1016 (1919).

4) E. F. Armstrong, Proceed. of the Roy. Soc. Ser. B **76,** 592 (1905); auch Proceed. chem. Soc. **19,** 209 (1904); Journ. Chem. Soc. **83,** 1305 (1903).

5) Siehe hierzu und zum folgenden Fajans, loc. cit. Siehe auch Bayliss, ournal of physiology **46,** 236 (1912).

6) Siehe Croft Hill, Journ. Chem. Soc. **83,** 578 (1903) nach Fajans, l. c. S. 92.

graduelle Verschiedenheiten in den Bildungs- und den Zersetzungsgeschwindigkeiten, die bei der Beteiligung von asymmetrischen Katalysatoren hier gerade so gut angenommen werden können, wie auf Grund der Versuche von Bredig mit Fajans und Fiske bei den asymmetrischen enzymatischen Synthesen und Spaltungen, die früher besprochen wurden. In dieser Hinsicht ist von Interesse, daß, wenn ein symmetrischer Katalysator verwendet wird, wie z. B. Salzsäure, durch diesen sowohl Maltose wie Isomaltose gespalten wird, wie auch vor allem bei Ausgang von starken Glukoselösungen Maltose und Isomaltose beide nebeneinander in vergleichbaren Mengen entstehen (Armstrong). Jedenfalls kann man, wenn man willkürlich über die Konstanten der allgemeinen Gleichung (5) von Fajans (S. 319) für die Katalyse durch asymmetrische Fermente verfügt, auch die bei den Kohlehydraten obwaltenden Verhältnisse sich prinzipiell vom Standpunkt der Reaktionskinetik verständlich machen. Aber auch hier können erst genaue Messungen der einzelnen in Frage kommenden Geschwindigkeiten volle Aufklärung bringen. Auch die fermentative Bildung von Polysacchariden ist neuerdings durch Rubner[1]) sichergestellt. Nachdem schon früher durch E. Buchner und Cremer die Bildung von Glykogen in Hefepreßsaft wahrscheinlich gemacht worden war, hat Rubner gezeigt, daß toluolisierte Hefe bei 0° in Zuckerlösung Glykogen bildet und zugleich eine negative Wärmetönung auftritt, deren Größe mit der Größe der zu erwartenden Wärmebindung gut übereinstimmt.

Fermentative Synthese von Estern, speziell von Fetten. Eine weitere Gruppe von im Tier- und Pflanzenreich verbreiteten Stoffen sind die Ester der Fettsäuren, unter denen die Glyzerinester als Fette eine besondere Wichtigkeit haben. Die Synthese durch das Mittel der Enzyme ist auch hier nachgewiesen worden. Die grundlegenden Untersuchungen sind von Kastle und Loevenhart[2]) ausgeführt worden, welche zeigten, daß Pankreaslipase die Bildung von Buttersäureäthylester aus Buttersäure und Alkohol beschleunigt; der Ester wird vom Wasser allein bei einer Temperatur von 40° innerhalb der Dauer des katalytischen Versuches nicht merklich gespalten, doch merklich aus seinen Komponenten gebildet.

---

[1]) Rubner, Archiv für Physiologie 1913, Supplement.

[2]) Kastle u. Loevenhart, Americ. Chem. Journ. **24**, 491 (1900); auch Journ. of biol. chem. **2**, 427 (1907); siehe auch Taylor, Univ. of California Publicat. **1**, 33 (1904).

In ihrem Hauptversuch wurden 1000 ccm eines Pankreasauszuges mit 1900 ccm $^1/_{10}$-norm. Buttersäure und 100 ccm 95$^0/_0$igen Alkohols unter Zusatz von Thymol vermengt und die Mischung 40 Stunden bei 23—27° stehen gelassen, zugleich das gleiche Quantum in einer zweiten Flasche angesetzt, aber erst nachdem der Pankreasauszug vorher gekocht worden war. Nach Ablauf der Versuchszeit wurden aus beiden Flaschen etwa 25 ccm abdestilliert, die fast allen etwa gebildeten Ester enthalten mußten. Das erste Destillat roch stark nach dem Buttersäureester, das zweite nach Buttersäure und Alkohol; ein nochmaliges Destillieren des ersten Destillates gab eine Flüssigkeit, die, in Wasser gegossen, eine Trübung durch unlösliche Estertropfen verursachte, welche bei der Verseifung mit Natronlauge buttersaures Natrium und beim Versetzen mit Lipase Buttersäure gaben, während das zweite Destillat des Kontrollversuches sich in Wasser klar löste und durch Lipase nicht weiter verändert wurde.

Eine zweite ganz ähnliche Synthese, nämlich die Synthese des Buttersäureamylesters mit Hilfe der Pankreaslipase durch Bodenstein und Dietz, haben wir früher (S. 308) bereits erwähnt.

Taylor[1]) untersuchte das Gleichgewicht zwischen Essigsäure, Glyzerin, Triacetin und Wasser, daß sich in Gegenwart von Lipase und in Gegenwart von Schwefelsäure von beiden Seiten der Reaktionsgleichung her einstellt, und fand, daß beide Katalysatoren zum selben Gleichgewicht führen. Hier liegt also wieder ein Fall vor, wo das Enzym keine Verschiebung des Endzustandes vornimmt. Von noch größerer physiologischer Bedeutung ist die katalytische Bildung des Monobutyrins aus Buttersäure und Glyzerin, die Hanriot[2]) mit Hilfe von Serumlipase erzielte. Pottevin[3]) endlich stellte fest, daß Ölsäure und Pankreasferment in Glyzerin Monoolein bilden, und daß das Monoolein dann in Ölsäure gelöst bei Zusatz von trockenem Pankreaspulver in Triolein übergeht.

Fermentative Synthese von Eiweißkörpern. Es bleibt von den Hauptnahrungsstoffen nun schließlich noch die Gruppe der Eiweißkörper zu erörtern. Gerade so wie die komplizierten Kohlehydrate und die Fette, so werden ja auch die Eiweißkörper im Verdauungstrakt durch die Enzyme der Verdauungsdrüsen hydrolysiert, und gerade so, wie jene, werden auch diese im Körper durch Resynthese neugebildet. Da nun erwiesen ist, daß die komplizierteren Kohlehydrate sowie die Fette auf enzymatischem Wege aus den einfachen hydrolytischen Spalt-

---

1) Taylor, Journ. of biol. chem. **2,** 87 (1906).

2) Hanriot, Compt. rend. de l'Acad. **132,** 212 (1901); auch Loevenhart, Americ. Journ. of physiol. **6,** 331 (1902).

3) Pottevin, Compt. rend. de l'Acad. **137,** 1152 (1903); Ann. de l'Institut Pasteur **20,** 901 (1906); auch Taylor, Journ. of biol. chem. **2,** 87 (1906); Hamsik, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **59,** 1 (1909).

produkten aufgebaut werden können, so liegt es nahe, anzunehmen, daß auch für den Aufbau der Eiweißkörper Enzyme Verwendung finden. Tatsächlich sind auch einige Beobachtungen zugunsten dieser Annahme angeführt worden, in erster Linie die sog. Plasteinbildung. A. Danilewski konstatierte zuerst das Auftreten von Niederschlägen in konzentrierten Lösungen von Witte-Pepton, denen Labferment zugesetzt war; diese Niederschläge sind als aus Albumosen und Peptonen regeneriertes Eiweiß, als „Plasteine" oder als „Koagulosen" angesprochen worden. Auch andere Fermente, wie z. B. Pepsin und Papayotin, erzeugen die Niederschläge [1]). Die Plasteine haben jedoch einen anderen Kohlenstoff- und Stickstoffgehalt, als die gewöhnlichen Eiweißkörper. Aber als synthetische Produkte sind sie jedenfalls aufzufassen, vor allem deswegen, weil nach den Untersuchungen von Henriques und und Gjaldbaek [2]) die Menge des formoltitrierbaren, also des Amino-Stickstoffs bei der Plasteinbildung abnimmt. Ähnliche Beobachtungen über Niederschlagsbildungen machte sodann Robertson [3]) bei konzentrierten Lösungen der peptischen Verdauungsprodukte von Kasein nach Pepsinzusatz und Taylor [4]) bei den tryptischen Verdauungsprodukten von Protamin nach Trypsinzusatz. Der Niederschlag, den Taylor erhielt, hatte eine mit dem als Ausgangsprodukt verwendeten Protamin fast identische Elementarzusammensetzung, auch seine Eigenschaften entsprachen denen der Protamine; es scheint hier also in der Tat eine enzymatische Protaminsynthese erfolgt zu sein. Bei den Versuchen von Robertson handelt es sich nach Bayliss [5]) dagegen gar nicht um ein Produkt der Wirkung des zugesetzten Enzyms, sondern um eine Kolloidfällung. — Die Versuche über die Reversionen bei den Eiweißsubstanzen sind leider viel schwerer vom Standpunkt der Katalyse aus zu betrachten, als die anderen bisher erörterten Enzymsynthesen, weil die Eiweißsubstanzen selbst schwer zu definieren sind. Übersichtlicheren Verhältnissen würde man heute nur bei Gleichgewichten der einfacheren Peptide begegnen; allein die einzigen bisherigen Versuche,

---

[1]) Siehe Sawjaloff, Pflügers Arch. **85**, 171 (1901); Lawrow u. Salaskin, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **36**, 277 (1902); A. Nürnberg, Hofmeisters Beiträge **4**, 543 (1903); Payer, ebenda **4**, 554 (1903); Lawrow, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **51**, 1 (1907).

[2]) Henriques und Gjaldbaek, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **71**, 485 (1911); **81**, 439 (1912).

[3]) T. B. Robertson, Journ. of biol. chem. **3**, 95 (1907); auch **5**, 493 (1909);

[4]) Taylor, Journ. of biol. chem. **3**, 87 (1907).

[5]) Bayliss, Journ. of physiology **46**, 236 (1913).

mit Hilfe von Ezymen Peptide aus Aminosäuren herzustellen, die Versuche von Abderhalden und Rona[1]), haben noch zu keinem positiven Resultat geführt.

Überblicken wir nun das vorliegende Material an Enzymsynthesen, so stellt es trotz aller Lückenhaftigkeit eine unschätzbare Errungenschaft dar, welche einzig und allein der zielbewußten Übertragung der Reaktionskinetik und Thermodynamik chemischer Reaktionen auf die Verhältnisse bei den Organismen zu danken ist, unschätzbar deshalb, weil an das alte Dogma von dem innigen Konnex zwischen den Synthesen im Organismus und dem intakten Lebensprozeß wirksam Bresche gelegt ist, weil wir die Mittel, mit denen die Organismen ihre Synthesen vollziehen, nunmehr, wenigstens zum Teil, für weitere Studien in Händen haben, und weil uns jetzt die Synthesen des Organismus weniger rätselhaft erscheinen, als sie bis vor kurzem erscheinen mußten, wo doch „alle künstlichen Synthesen nur zustande gebracht werden durch Anwendung von Kräften und Agentien, die im Lebensprozeß niemals eine Rolle spielen können: hoher Druck, hohe Temperatur, starke galvanische Ströme, konzentrierte Mineralsäuren, freies Chlor usw. — alles Faktoren, welche das Leben jeder Zelle augenblicklich vernichten“ [2]).

Freilich muß man im Auge behalten, daß keinesfalls alle Synthesen nichts weiter erfordern, als ein passendes Ferment und passende Konzentrationen. Ein Enzym kann, wie wir sahen, im wesentlichen nur Vorgänge beschleunigen, die an und für sich freiwillig, unter Abgabe freier Energie, verlaufen; viele Synthesen sind aber durchaus unfreiwillige Vorgänge, die nur durch reichliche Zufuhr äußerer Energie möglich sind, d. h. in der völligen Aufhebung eines Gleichgewichtes oder in der weiteren Entfernung eines Systems vom Gleichgewicht bestehen. Wasser ist bei niederer Temperatur der Gleichgewichtszustand des Knallgases; es bedarf der Zufuhr äußerer, z. B. elektrischer Energie, um das Ungleichgewicht Wasserstoff plus Sauerstoff herzustellen. Kohlensäure und Wasser ist der Gleichgewichtszustand des Systems Zucker plus Sauerstoff; es bedarf der Zufuhr äußerer Energie, wie der Lichtenergie, um die Zuckersynthese zu bewerkstelligen. Den Pflanzen stehen Mittel für die ergiebige Ausnutzung solcher äußeren Energie in Gestalt ihres Chlorophyllapparates zum Aufbau von Grund auf zur Verfügung; die Tiere müssen sich im allgemeinen mit schwach endothermen Syn-

---

[1]) Abderhalden u. Rona, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **49**, 31 (1906).

[2]) Bunge, Physiolog. u. Patholog. Chemie, 4. Aufl. 1898, 307.

thesen aus komplizierteren Baustoffen begnügen, die freilich mannigfaltig genug sind, um mit Hilfe von Fermenten, die oft einen ganz erstaunlichen Grad spezifischer Wirkung entfalten, die biologisch notwendige Arteigenheit und selbst Organeigenheit der Zellsubstanzen zu ermöglichen[1]. Wie weit hier, bei den Tieren, unfreiwillige synthetische Prozesse in Frage kommen, ist kaum bestimmt zu sagen; jedenfalls soll aber von energetischen Mitteln, die für solche Prozesse herangezogen werden könnten, später noch (Kap. 12) die Rede sein.

II. Die Geschwindigkeit der Fermentreaktionen. Die im Anschluß an Wilhelm Ostwald hier vertretene reaktionskinetische Auffassung der Fermentwirkungen verlangt, nicht bloß, wie bis hierher, zu prüfen, ob die chemischen Gleichgewichte, zu denen die fermentierten Reaktionen gelangen, vom Standpunkt des Massenwirkungsgesetzes aus zu behandeln sind, sondern sie stellt auch die weitere Aufgabe, durch Messung der Geschwindigkeit im ganzen Verlauf der Reaktionen zu kontrollieren, ob die einfachen Gleichungen der chemischen Kinetik die Fermentvorgänge zu umschreiben vermögen. Wir werden finden, daß auch hier wiederum die wesentlich von Ostwald eingeführte Betrachtungsweise von größter Fruchtbarkeit war und zu tiefen Einblicken in den Gang der katalytischen Reaktionen im allgemeinen, der enzymatischen im speziellen geführt hat.

Wir werden die chemische Kinetik der Katalysen am besten in drei Abteilungen erörtern, nämlich: 1. Katalysen in homogenen Systemen, 2. Katalysen in heterogenen Systemen, 3. Katalysen in kolloiden Systemen; die letzteren sind in mancher Hinsicht ein Mittelding zwischen den ersten zwei.

Katalysen in homogenen Systemen. Prototype dieser Katalysen sind bereits mehrfach erwähnt worden; zu ihnen gehört z. B. die Rohrzuckerkatalyse durch $H^{\cdot}$ (S. 293ff u. S. 299), sowie die Überführung von Diacetonalkohol in Azeton durch OH' (S. 302). Der Verlauf dieser katalysierten Reaktionen läßt sich mit dem Massenwirkungsgesetz ausdrücken, in jedem Moment ist die Geschwindigkeit der Reaktion der aktiven Masse der unter dem Katalysatoreinfluß reagierenden Substanz proportional. Als Beispiel sei hier etwa folgender Versuch von Bredig und Walton[2] gegeben, in dem H_2O_2 durch den Katalysator J' gespalten wird. Die Geschwindigkeit ist:

---

[1] Siehe hierzu Abderhalden, Abwehrfermente des tierischen Organismus, 3. Auflage. Berlin 1913.

[2] Bredig u. Walton, Zeitschr. f. Elektrochem. **9**, 114 (1903); auch Zeitschr. f. physik. Chem. **47**, 185 (1904).

$$-\frac{dx}{dt} = k(c-x),$$

laraus folgt:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{c}{c-x} = \frac{1}{0{\cdot}4343\,t} \log \frac{c}{c-x} \text{ (S. 294)}.$$

t	x	$c-x$	$0{\cdot}4343\,k$
4	7·10	53·35	0·0136
8	13·32	47·13	0·0135
13	20·10	40·35	0·0135
19	26·89	33·56	0·0135
26	33·39	27·06	0·0134
35	39·91	20·54	0·0134
47	46·12	14·33	0·0133

Die Konstanz von k beweist, daß der Ansatz richtig war. Die Kataysatorkonzentration betrug in dem zitierten Versuch 0·02317 Mol KJ.

Die Anfangskonzentration spielt, wie natürlich schon aus den angegebenen Gleichungen folgt, für den Typus der Reaktion keine Rolle; ie betrug in dem tabellierten Versuch 60·45; auch bei anderer Anangskonzentration gelangt man zu derselben Konstante $k = 0{\cdot}0135$. Variiert man außerdem noch die Katalysatorkonzentration, so stellt sich ieraus, daß die Geschwindigkeit der Katalysatorkonzentration proporional ist, wie es für die hier behandelte Reaktion die folgende Tabelle eigt, in der die angewendeten KJ-Konzentrationen $[KJ]$ und die zugeörigen Geschwindigkeitskonstanten k angegeben sind:

$[KJ]$	k	$\frac{k}{[KJ]}$
0·00698	0·00945	1·35
0·01032	0·01393	1·35
0·02065	0·02766	1.34
0·02317	0·03088	1·33
0·03082	0·04087	1·33
0·03684	0·04761	1·29

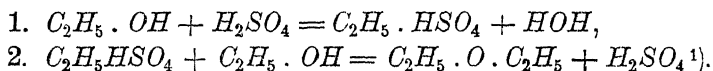
Die Gleichung für die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion ann also, wenn wir mit c_k die Konzentration des Katalysators beeichnen, folgendermaßen geschrieben werden:

$$-\frac{dx}{dt} = k_1 c_k (c-x);$$

während der Reaktion ändert sich nun nur $c-x$, die Konzentration es H_2O_2, während c_k konstant bleibt, es ist also $k_1 c_k = k$; die eben eschriebene Gleichung geht also in die frühere über:

$$-\frac{dx}{dt} = k(c-x).$$

Katalyse durch Zwischenreaktion (**Übertragungskatalyse**). In der Formel ist also implicite enthalten, daß auch der Katalysator sich mit seiner aktiven Masse an der Reaktion beteiligt, und allem früheren entsprechend (siehe S. 305, 317 und 319) liegt daher nichts näher, als die Annahme, daß auch wirklich der Katalysator mitreagiert. Damit ist die älteste Theorie der Katalyse ausgesprochen. Sie besagt, daß ein Katalysator nur scheinbar an dem Reaktionsablauf unbeteiligt bleibt, daß er in Wirklichkeit aber mit dem Substrat reagiert und ein „Zwischenprodukt" bildet, aus dem er dann durch Zerfall dieses Zwischenproduktes wieder regeneriert wird. Clément und Désormes erklärten in dieser Weise zuerst den Bleikammerprozeß, bei welchem der Sauerstoff der Luft durch das Stickstoffoxyd auf die schweflige Säure „übertragen" werden soll, indem sich intermediär höhere Oxydationsstufen des Stickstoffes bilden. In ähnlicher Weise nimmt man eine stufenweise Bildung des Äthyläthers aus Äthylalkohol mit Schwefelsäure über die Zwischenstufe der Äthylschwefelsäure an, indem man dem Prozeß die zwei Reaktionen zugrunde legt:

1. $C_2H_5 . OH + H_2SO_4 = C_2H_5 . HSO_4 + HOH,$
2. $C_2H_5HSO_4 + C_2H_5 . OH = C_2H_5 . O . C_2H_5 + H_2SO_4$ [1].

Nach Ostwald bezeichnet man diese Form der Katalyse als „Übertragungskatalyse".

Es ist nun eines der vielen großen Verdienste Ostwalds um die Lehre von der Katalyse, nachdrücklich darauf hingewiesen zu haben, daß die Erklärung der Katalyse durch Zwischenreaktion zunächst vollständig in der Luft steht, selbst wenn Körper, wie die Äthylschwefelsäure oder die höheren Stickstoffoxyde, nachgewiesen sind. Denn das Zwischenprodukt kann ebenso gut Nebenprodukt sein. „Durch die Annahme irgendwelcher Zwischenreaktionen wird eine katalytische Beschleunigung durchaus nicht erklärt, wenn nicht bewiesen wird, daß diese Zwischenreaktionen unter den vorhandenen Bedingungen tatsächlich schneller verlaufen, als die direkte Reaktion" [2]. Es ist also grundsätzlich zu fordern, daß die Geschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion und die Geschwindigkeit der angenommenen Stufen gemessen werden.

---

[1] Siehe hierzu: H. Goldschmidt u. Udby, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 728 (1907).

[2] Ostwald, Über Katalyse, Vortrag auf der Versammlung d. Ges. deutscher Naturf. u. Ärzte 1901.

Nun ist in der Tat in einigen Fällen dieser Forderung gemäß die Übertragungskatalyse klar bewiesen worden; in vielen anderen ist sie mindestens wahrscheinlich gemacht.

Federlin[1]) untersuchte die Oxydation von phosphoriger Säure mit Kaliumpersulfat in Gegenwart von Jodion als Katalysator. Er zeigte, daß H_3PO_3 und $K_2S_2O_8$ nur äußerst langsam miteinander reagieren, und daß J' als „Oxydationsübertäger“ wirkt, indem $K_2S_2O_8$ das J' zu J_2 oxydiert und dieses von H_3PO_3 wieder zu J' reduziert wird. Der Beweis der Katalyse durch Übertragung beruht auf folgendem: Federlin zeigte erstens, daß in einer ersten Zwischenstufe Jod mit meßbarer Geschwindigkeit nach der Gleichung:

$$\frac{dJ}{dt} = k_1 [S_2O_8''] \cdot [J']$$

gebildet wird, und daß, in einer zweiten Reaktionsstufe, Jod nach der Gleichung:

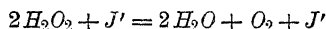
$$-\frac{dJ}{dt} = -k_2 [H_3PO_3] \cdot [J_2]$$

verschwindet; zweitens bewies er, daß sich die Geschwindigkeit der ganzen katalysierten Reaktion aus den beiden Partialgeschwindigkeiten zusammensetzt, so daß also die Gesamtgeschwindigkeit durch die Gleichung:

$$\frac{dJ}{dt} = k_1 [S_2O_8''] \cdot [J'] - k_2 [H_3P_3O] \cdot [J_2]$$

repräsentiert wird.

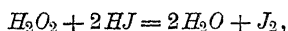
Um Übertragungskatalyse handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch bei der vorher erwähnten Katalyse von H_2O_2 durch J'. Wir können dafür die Umsetzungsgleichung:

$$2H_2O_2 + J' = 2H_2O + O_2 + J'$$

und die kinetische Gleichung:

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = k[J'] \cdot [H_2O_2]$$

schreiben.

In saurer Lösung wird nun das Wasserstoffperoxyd unter Freiwerden von Jod zersetzt nach der Gleichung:

$$H_2O_2 + 2HJ = 2H_2O + J_2,$$

und die Geschwindigkeit ist bei sehr schwach saurer Lösung wiederum:

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = k[J'] \cdot [H_2O_2]\ ^{2)}.$$

Wenn man nun annimmt, daß der Katalysator J' durch Zwischenreaktion wirkt, indem er intermediär in Hypojodit übergeht[3]), dann verliefe die Reaktion in neutraler Lösung in den Stufen:

1. $H_2O_2 + J' = H_2O + OJ'$,
2. $OJ' + H_2O_2 = J' + H_2O + O_2$,

[1]) Federlin (unter Luther), Zeitschr. f. physik. Chemie **41**, 565 (1902).
[2]) Brode, Zeitschr. f. Chemie **49**, 208 (1904).
[3]) Siehe dazu Bredig u. Walton, Zeitschr. f. Elektrochemie **9**, 114 (1903).

in saurer Lösung aber in den Stufen:

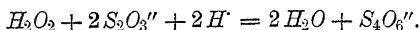
$$1.\ H_2O_2 + J' = H_2O + OJ',$$
$$2.\ OJ' + 2H^{\cdot} + J' = H_2O + J_2.$$

Wenn man dann weiter annimmt, daß beide Male die Stufe 2 unmeßbar schnell verläuft, so ist die katalytische Geschwindigkeit jedesmal allein durch die Geschwindigkeit der Stufe 1 bestimmt, muß also der Gleichung:

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = k[J'] \cdot [H_2O_2]$$

entprechen, wie es ja auch der Fall ist, nur daß k im zweiten Fall halb so groß sein muß als im ersten, weil im ersten die H_2O_2-Konzentrationen in der Gesamtreaktion wegen des doppelten Verbrauches doppelt so rasch abnimmt, als im zweiten. In der Tat differieren nach Brode die Konstanten, wie die Theorie es verlangt, um das Doppelte.

Einen besonders guten Beweis für Übertragungskatalyse gab Abel[1]): Wasserstoffperoxyd wird von Thiosulfat in saurer Lösung zersetzt nach der Gleichung:

$$H_2O_2 + 2S_2O_3'' + 2H^{\cdot} = 2H_2O + S_4O_6''.$$

Die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist meßbar; sie entspricht der Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_1[H_2O_2] \,.\, [S_2O_3''].$$

Setzt man J' hinzu, so fungiert J' als Katalysator und beschleunigt den Umsatz, indem folgende Stufenreaktion hinzukommt:

$$1.\ H_2O_2 + J' = H_2O + JO'$$
$$2.\ JO' + 2S_2O_3'' + 2H^{\cdot} = S_4O_6'' + J' + H_2O.$$

Die Stufe 1 wird, wie wir nun schon mehrfach sahen, mit meßbarer Geschwindigkeit durchlaufen und entspricht der Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_2[H_2O_2] \,.\, [J'],$$

die Stufe 2 wird dagegen mit unmeßbar großer Geschwindigkeit passiert.

Danach muß in Gegenwart des Katalysators die Reaktion folgende Geschwindigkeit haben:

$$\frac{dx}{dt} = k_1[H_2O_2] \,.\, [S_2O_3''] + k_2[H_2O_2] \,.\, [J'] = k_1\left([S_2O_3''] + \frac{k_2}{k_1}[J']\right) . [H_2O_2]$$
$$= k_1\left([S_2O_3''] + \gamma[J']\right) . [H_2O_2].$$

Der Katalysator wirkt danach also so, als ob er die S_2O_3''-Konzentration vergrößerte.

Bestimmt man die Koeffizienten der Teilgeschwindigkeit k_1 und k_2 in Vorversuchen, so kann man die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion berechnen. Die folgende Tabelle in der unter $x_{\text{gef.}}$ und $x_{\text{ber.}}$ die zu bestimmten Zeiten verschwundenen Thiosulfatmengen angegeben sind, zeigt wie gut die Theorie sich dem wirklichen Verlauf der Reaktion anpaßt:

$$H_2O_2 = Na_2S_2O_3 = KJ = CH_3COOH = 0{\cdot}05\text{-norm.} \quad t = 25^{\circ}.$$

Nach Min.	x gef.	x ber.
2	0·0096	0·00925
5	0·0192	0·0187
8	0·0254	0·0250
12	0·0315	0·0309
15	0·0348	0·0340
19	0·0379	0·0372
26	0·0417	0·0410
32	0·0437	0·0431
38	0·0450	0·0447

Eine ähnliche Reaktion ist schon früher von Brode[1]) untersucht worden, nämlich die Beschleunigung der Zersetzung von H_2O_2 durch HJ mit Hilfe von Molybdänsäure, die intermediär zu Permolybdänsäure oxydiert wird. Die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion ist nach Brode:

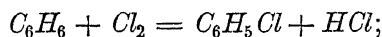
$$\frac{dx}{dt} = k_1 \left([H_2O_2] + \frac{k_2}{k_1}[\text{Molybd.}]\right)[J'].$$

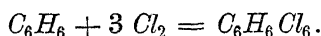
Änderung des Reaktionstypus durch den Katalysator. Die beiden zuletzt genannten Fälle von Katalyse sind deshalb von besonderem Interesse, weil aus ihnen hervorgeht, daß durch den Katalysator der in der Form der Geschwindigkeitsgleichung zum Ausdruck kommende Reaktionstypus verändert werden kann. Ursprünglich kamen wir bei der Erörterung der reaktionskinetischen Auffassung der Katalysatoren zu der Anschauung, daß sich der Einfluß des Katalysators bloß in der Vergrößerung der Geschwindigkeitskonstanten äußert (S. 301). Jetzt zeigt sich aber, daß die ganze Geschwindigkeitsgleichung eine andere Form annehmen kann. Deshalb ist es auch anschaulicher, den Katalysator nicht mit dem Schmiermittel einer Maschine zu vergleichen, sondern mit einem Schienenstrange, dessen Gleitfläche die freie Energie auf einem anderen Wege, als dem gewöhnlichen zum Absinken zu bringen vermag (S. 301). Aber die Tatsache der Katalyse durch Zwischenreaktion in mehreren Reaktionsstufen macht es nicht allein verständlich, daß die Reaktion einen anderen Weg geht, sondern auch, daß sie zu einem anderen Ziel führen kann; denn die zweite Reaktionsstufe ist ja ganz von der Art des Zwischenproduktes abhängig, welches in der ersten Stufe gebildet worden ist. Die folgende Tabelle nach Versuchen von Slator[2]) gibt ein gutes Beispiel sowohl für die Veränderlichkeit des Reaktionstypus als auch für die des Reaktionszieles mit der Art der katalysierenden Substanz. Es handelt sich in dem Beispiel um die Ge-

[1]) Brode, Zeitschr. f. physik. Chem. **37,** 257 (1901).

[2]) Slator, Zeitschr. f. physik. Chemie **45,** 513 (1903). Siehe auch: Knoevenagel, Zeitschr. f. physik. Chemie **51,** 384 (1903).

schwindigkeit des Verbrauches von Chlor bei seiner Reaktion mit Benzol; dabei wird durch das Chlor entweder Wasserstoff substituiert in der Reaktion:

$$C_6H_6 + Cl_2 = C_6H_5Cl + HCl;$$

— das dabei verbrauchte Chlor werde mit Cl_s bezeichnet —, oder das Chlor wird einfach addiert (Cl_a) in der Reaktion:

$$C_6H_6 + 3\,Cl_2 = C_6H_6Cl_6.$$

Es ergab sich:

Katalysator	$-\frac{d\,Cl}{dt} =$	$\frac{Cl_s}{Cl_a + Cl_s}$
JCl	$k_1 . Cl_2 . C_6H_6 . (JCl)^2$	0·70
$SnCl_4$	$k_2 . Cl_2 . SnCl_4$	1·0
$FeCl_3$	$k_3 . Cl_2 . FeCl_3$	1·0
Licht	$k_4 . (Cl_2)^2 . C_6H_6$	0·0

Man sieht, daß in demselben Reaktionsgemisch bei wechselndem Katalysator in den drei ersten Fällen die Reaktion monomolekular, im vierten bimolekular in bezug auf das Chlor verläuft, daß im Fall 1 70%, im Fall 2 und 3 100% des verbrauchten Chlors zur Bildung von Monochlorbenzol verwendet werden, während im Fall 4 bloß Benzolhexachlorid entsteht. In ähnlicher Weise erzeugt Kupfer aus Isobutylalkohol bei höherer Temperatur Aldehyd und Wasserstoff, Tonerde erzeugt Isobutylen und Wasser, Urandioyd Aldehyd und Olefin. Jeder Katalysator ist also eine Gleitfläche von eigenartigem Verlauf. Und so finden wir hier schon in diesen relativ sehr einfachen Fällen, was uns aus dem Chemismus der Organismen geläufig ist: ein und dasselbe Substrat wird von verschiedenen Fermenten recht verschieden verarbeitet, Eiweiß z. B. vom Pepsin anders gespalten als vom Trypsin. So wird es uns auch noch verständlicher, daß je nach der Kollektion von Fermenten, welche verschiedene Organismen in sich führen, die Produkte ihres dissimilatorischen und ihres assimilatorischen Stoffwechsels auch bei Gleichheit der Ausgangsstoffe differieren können, daß z. B. Traubenzucker von Bakterien anders zerlegt wird als von Hefe, daß beim Menschen die Fellinsäure, beim Rind die Cholsäure, bei der Gans Chenocholsäure, beim Eisbär die Ursocholeïnsäure und beim Schwein die Hyocholsäure von der Leber produziert wird, und daß die Eiweißkörper die Charaktere der Arteigenheit und der Organeigenheit aufweisen u. a.

Der Temperaturkoeffizient von Katalysen im homogenen System. Häufig wird noch durch ein einfacheres Mittel, als durch das der ge-

nauen reaktionskinetischen Analyse einer Fermentreaktion, ein Anhaltspunkt dafür zu gewinnen versucht, ob eine Übertragungskatalyse vorliegt, oder nicht, nämlich durch Untersuchung der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Temperatur. Als Temperaturkoeffizienten einer Reaktion bezeichnet man nach van't Hoff das Verhältnis des Geschwindigkeitskoeffizienten einer Reaktion bei einer bestimmten Temperatur $t + 10$ zu dem Koeffizienten bei der um 10° niedrigeren Temperatur t, also den Quotienten $\frac{k_{t+10}}{k_t}$. Dieser Quotient schwankt nach van't Hoff[1]) bei Reaktionen im homogenen System gewöhnlich zwischen 2 und 3·5. Es kommen freilich auch erheblich kleinere und vor allem auch erheblich größere Quotienten vor[2]). Bei den Katalysen durch Zwischenreaktion, also bei Reaktionen, die eine Summe von mehreren chemischen Reaktionen darstellen, darf man als wahrscheinlich voraussetzen, daß der Temperaturkoeffizient auch zwischen 2 und 3·5 liegt. Dem entspricht z. B. die Katalyse von H_2O_2 durch J' nach Bredig und Walton mit dem Koeffizienten 2 und die Rohrzuckerinversion durch Säure mit dem Koeffizienten 3·6[3]). Wir werden später (S. 341, 342 und 349) sehen, daß es Fermentreaktionen gibt, bei denen Zweifel an ihrer Homogenität oder an ihrem chemischen Charakter aufkommen können; dort werden wir uns, um ein Urteil zu gewinnen, die Bestimmung der Temperaturkoeffizienten zunutze machen.

Spezifität der Wirkung als Kennzeichen der Übertragungskatalyse. Auch die ausgesprochene Spezifität in der Wirkung vieler Katalysatoren spricht dafür, daß ein häufiger Modus der Katalyse die „Übertragung" ist. Namentlich die vielen stereochemischen Spezifitäten, die von den enzymatischen Spaltungen her bekannt sind, liefern der Anschauung eines gegenseitigen chemischen Aufeinanderpassens von Ferment und Substrat Material, und wofern gerade hinter dieser stereochemischen Spezifität der Enzyme bis vor kurzem von manchen mehr und Rätselhafteres gesucht wurde, als eine einfache chemische Beziehung, so haben die erfolgreichen Versuche von Bredig, Fajans und Fiske, diese asymmetrischen Abbau- und Aufbaureaktionen mit Hilfe bekannter optisch aktiver Basen zu imitieren,

---

[1]) Van'tHoff, Vorlesungen I, 224ff.

[2]) Siehe dazu: Trautz u. Volkmann, Zeitschr. f. physik. Chemie **64**, 53 (1908); von Halban, Einfluß des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Habilitationsschrift Würzburg 1909; Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 169 (1909). Siehe auch Kap. 12.

[3]) Spohr, Zeitschr. f. physik. Chemie **67**, 195 (1899).

den Beweis geliefert, daß auch die enzymatischen Reaktionen auf den bekanntesten und wohl auch verbreitetsten Modus der Katalysen zurückzuführen sind. — Aber auch die gewöhnlichen symmetrischen Katalysatoren der organischen und der anorganischen Chemie wirken durchaus nicht so generell, wie man oft angenommen hat; Bredig[1]) hat mehrfach darauf hingewiesen. H-Ionen katalysieren freilich außerordentlich zahlreiche Reaktionen, entfalten also das Gegenteil von spezifischer Wirkung. Aber Kaliumbichromat beschleunigt z. B. nur die Oxdation von HJ durch $HBrO_3$, während es bei der Oxydation von HJ mit HJO_3 oder mit $K_2S_2O_8$ unwirksam ist; Eisen- und Kupfersalze wirken bei der Oxydation von KJ mit $K_2S_2O_8$ katalytisch, bei der Oxydation von SO_2 mit $K_2S_2O_8$ nicht. In diesen und ähnlichen Fällen ist wohl die spezifische Affinität zwischen dem Katalysator und dem Substrat, das ihm geboten wird, das Entscheidende.

Ganz besonders sind diese Untersuchungen über die Spezifität der Wirkungen bei den anorganischen Katalysatoren auf der einen, den Enzymen auf der anderen Seite dazu angetan, die bis in die allerjüngste Zeit vertretene Anschauung einer grundsätzlichen Verschiedenheit zwischen diesen zwei Gruppen von Fermenten zu beseitigen. Gerade weil auf die Spezifität der Enzymwirkungen als auf ein besonderes Merkmal der Enzyme hingewiesen wurde, hat der Nachweis dieser selben Spezifität bei den Katalysatoren die Bedeutung, das von nun ab endgültig die Enzymreaktionen unter den Oberbegriff der Katalysen zu subsumieren sind. Die Betätigung der Enzyme bedarf darum nunmehr auch keiner weiteren „Erklärung“, als die Betätigung irgendeines Katalysators. Freilich kann man weiter fragen: aus welchem Grunde reagiert die Invertase gerade mit dem Rohrzucker und nicht mit dem Milchzucker? Warum hydrolysiert das Pankreasferment gerade das *d*-Alanyl-*d*-alanin und nicht das *d*-Alanyl-*l*-alanin? Man kann auch versuchen, der Lösung dieser Frage experimentell nachzugehen, so wie es J. Rosenthal[2]) vor einiger Zeit versucht hat. Dieser ließ sich von den Gedanken, die Liebig und besonders Nägeli über die Betätigung der Fermente entwickelt haben, leiten, nämlich daß den Fermenten lebhafte intramolekulare Schwingungen eigen sind, daß ihre Schwingungen sich unter der Bedingung der Resonanz auf bestimmte

[1]) Bredig, Ergebnisse der Physiologie 1902 I, 208; Biochem. Zeitschr. **6**, 283 (1907).

[2]) J. Rosenthal, Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wissensch. 1908, 20; Biolog. Zentralbl. **31**, 185 u. 214 (1911). Siehe dagegen: Heimrod, Ztschr. f. Elektrochemie **19**, 812 (1913).

andere Moleküle übertragen können, und daß diese Moleküle dann durch ihr lebhaftes Mitschwingen zerfallen, und J. Rosenthal versuchte, diese hypothetischen Fermentschwingungen durch ein schwankendes Magnetfeld nachzuahmen, in das dann Lösungen verschiedener Substanzen hineingebracht wurden. Er konnte in der Tat die merkwürdige und sehr interessante Beobachtung machen, daß bei bestimmten Schwingungsfreqenzen und nur bei diesen (bzw. deren Obertönen) bestimmte Stoffe zerfallen, so Stärke bei Frequenzen von 440—480, Eiweiß bei 320—360. Nach dem, was wir über die Betätigungsweise der Enzyme im besonderen, der Katalysatoren im allgemeinen eben erfahren haben, liegt aber kein Grund zu der Annahme vor, in diesen Versuchen nun speziell ein Fermentmodell zu erblicken; den Versuchen käme eher die universellere Bedeutung zu, einen gewissen Einblick in die bei irgendwelchen Reaktionen obwaltenden energetischen Beziehungen zu gewähren. —

Katalysen in heterogenen Systemen. Unter einer Reaktion im heterogenen System hat man sich eine Reaktion zu denken, in welcher eine Komponente in einer Phase (Gasraum, Flüssigkeit, feste Substanz) nur dadurch sich verändert, daß eine zweite Phase von bestimmter Zusammensetzung dem Systeme angehört. Speziell unter einer Katalyse im heterogenen System hat man eine solche zu verstehen, bei der eine Reaktion, die an und für sich im homogenen System langsam verläuft, durch die Anwesenheit einer zweiten Phase beschleunigt wird. Es soll zunächst hier von den Gesetzen der Reaktionen im heterogenen System im allgemeinen die Rede sein.

Wir wollen annehmen, in der Phase I befinde sich ein Stoff a, in der Phase II ein Stoff b, a verteile sich zum Teil auch auf II und reagiere dort mit b. Für die Geschwindigkeit der Umsetzung von a kommen alsdann folgende Momente in Betracht[1]: 1. die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen a und b in der Phase II, 2. da entsprechend dem Verbrauch von a in II a von I aus nachgeliefert wird, die Geschwindigkeit des Übertrittes von a aus I nach II, 3. die Geschwindigkeit der Diffusion von a aus I an die Grenze von I und II, an welcher fortwährend die Konzentration von a vermindert wird. Von diesen drei Momenten kommt die Geschwindigkeit 2 nicht in Betracht, weil nach Nernst anzunehmen ist, daß der Übertritt von a aus der Phase I in die Phase II, d. h. die Herstellung des Verteilungsgleichgewichtes, mit unendlich großer Geschwindigkeit erfolgt. Für die gesamte Re-

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 52 (1904).

aktionsgeschwindigkeit kommen also nur die Geschwindigkeiten 1 und 3 in Frage.

Dann kann man zwei einfache Grenzfälle unterscheiden: entweder ist die Reaktionsgeschwindigkeit sehr gering im Vergleich zur Diffusionsgeschwindigkeit, so daß diese für den zeitliche Ablauf der ganzen Reaktion zu vernachlässigen ist, oder es verläuft umgekehrt die Reaktion sehr rasch, und merkliche Zeit braucht bloß die Diffusion. In diesen beiden Spezialfällen führt die reaktionskinetische Betrachtung des Vorganges zu einfachen Formulierungen.

Fall 1: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion. H. Goldschmidt[1]) löste Äthylazetat in Benzol und schüttelte die Lösung mit verdünnter Salzsäure als zweiter Phase; dabei wurde der Ester durch die Säure katalytisch gespalten. In diesem Fall ist die Diffusionsgeschwindigkeit zu vernachlässigen, merkliche Zeit braucht allein die chemische Reaktion.

Sei a die verwendete Molenzahl an Ester, α der in jedem Moment in der Säurephase enthaltene Anteil desselben, x die Mole gespaltenen Esters, v_1 das Volumen verdünnter Säure, v_2 das Volumen Benzol, so ist das Verteilungsverhältnis (Kap. 7) für den Ester zwischen Benzol und Säurelösung gleich einer Konstanten:

$$C = \frac{\alpha v_2}{(a - \alpha - x) v_1}, \quad \text{also:} \quad \alpha = \frac{v_1 C}{v_2 + v_1 C} \cdot (a - x).$$

Dann muß die Geschwindigkeit der Esterspaltung:

$$\frac{dx}{dt} = k\alpha = k \frac{v_1 C}{v_2 + v_1 C} \cdot (a - x)$$

sein, und wählt man die Phasenvolumina so, daß $v_1 = v_2$ wird, so geht die Gleichung über in:

$$\frac{dx}{dt} = k \frac{C}{1 + C} \cdot (a - x),$$

oder integriert:

$$k = \frac{1}{t} \cdot \frac{1 + C}{C} \cdot \log \frac{a}{a - x}.$$

Goldschmidt fand, daß diese Gleichung bei Berücksichtigung gewisser Nebenumstände gute Konstanten gab.

Der Katalysator als günstigeres Reaktionsmedium. Diese Reaktion läßt sich nun leicht als ein Fall von Katalyse im heterogenen System betrachten: das Äthylazetat, im Benzol gelöst, verändert sich nämlich in der Zeit nicht merklich; setzt man aber als Ferment etwas wässerige Säurelösung hinzu, so erfolgt nun die katalytische Zersetzung. Bredig[2]), der diese Betrachtungsweise zuerst anwendete, konstruierte

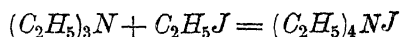
---

[1]) H. Goldschmidt, Zeitschr. f. physik. Chemie **31**, 235 (1899).

[2]) Bredig, Anorganische Fermente, Leipzig 1901, 92.

noch folgenden künstlichen fermentativen Prozeß: eine Lösung von Methylazetat in Benzol wird bei 25° mit Triäthylamin versetzt, die Base verseift unter diesen Umständen den Ester nicht; stellt man aber durch Schütteln der Mischung mit 2·5% Wasser eine Emulsion her, so lösen sich Ester und Base in dem Wasser als besserem Lösungsmittel reichlich, und die im Wasser stärker dissoziierende Base verseift den Ester mit großer Geschwindigkeit. Die Wassertröpfchen fungieren also als Ferment, das die Reaktionsgeschwindigkeit vergrößert, ohne sich selbst merklich an der Reaktion zu beteiligen.

Wir gewinnen auf diese Weise eine Auffassung von den Fähigkeiten der Katalysatoren, die sich durchaus von der bisher erörterten Auffassung unterscheidet. Das Ferment verbindet sich hier nicht mit dem Substrat zu dem Zwischenprodukt in einer Zwischenreaktion, sondern seine katalytischen Fähigkeiten beruhen darauf, daß es ein günstigeres Reaktionsmedium darstellt. Und diese Fähigkeit gilt nicht etwa bloß für das Wasser, sondern jedes Lösungsmittel erteilt einer bestimmten Reaktion eine bestimmte Geschwindigkeit, kann also im Vergleich zu einem anderen Lösungsmittel Katalysator — oder auch das Gegenteil, Antikatalysator, — sein. Menschutkin[1]) hat z. B. für die Reaktion zwischen Triäthylamin und Äthyljodid:

$$(C_2H_5)_3N + C_2H_5J = (C_2H_5)_4NJ$$

nachgewiesen, daß sie in allen in der folgenden Tabelle aufgezählten Lösungsmitteln nach dem gleichen bimolekularen Schema verläuft, daß aber die Geschwindigkeit, ausgedrückt, durch die für 100° geltende Geschwindigkeitskonstante k, folgendermaßen variiert:

Lösungsmittel	k	Relative Geschwindigkeit
Hexan	0·000 180	1
Äthyläther	0·000 757	4·2
Xylol	0·002 87	16·0
Benzol	0·005 84	32·4
Äthylalkohol	0·036 6	203·3
Methylalkohol	0·051 6	286·7
Azeton	0·060 8	337·7
Azetophenon	0·129 4	718·9
Benzylalkohol	0·133	742·2

v. Halban[2]) untersuchte den Zerfall der Xanthogensäure in verschiedenen Lösungsmitteln und fand, daß z. B. die Geschwindigkeit in

[1]) Menschutkin, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 611 (1887).
[2]) v. Halban, Zeitschr. f. physikal. Chemie **82**, 325 (1913).

Schwefelkohlenstoff einerseits, in Alkohol andererseits sogar um etwa das Millionenfache differiert.

Man kann danach also verschiedene Paare von Lösungsmitteln auswählen, von denen das eine das Medium für das zu katalysierende Substrat, das andere den Katalysator repräsentiert. In der von v. Halban untersuchten Reaktion bewirkte z. B. ein Zusatz von nur ungefähr 0·09 % Alkohol zum Lösungsmittel Benzol eine Steigerung der Geschwindigkeit um das Neunfache.

Das Lösungsmittel Wasser ist vielfach ein besonders wirksamer Katalysator, wohl weil es durch seine große „dissoziierende Kraft" die Bildung der äußerst reaktionsfähigen Ionen begünstigt. Bekanntlich reagieren ja viele Substanzen, welche gewöhnlich heftig aufeinander einwirken, nicht, wenn sie vollkommen wasserfrei gemacht sind. Trockenes metallisches Natrium reagiert nicht mit wasserfreier Schwefelsäure, Phosphor und Schwefel werden von trockenem Sauerstoff nicht oxydiert, Salzsäuregas und Ammoniakgas wirken ohne Feuchtigkeitsspuren nicht aufeinander, und umgekehrt verdampft Salmiak in vollkommen trockenem Raume unzersetzt[1]). Erst die Ionenbildung durch das Wasser erzeugt die Reaktionsfähigkeit.

Als Lösungsmittel und zu gleicher Zeit als katalysierende zweite Phase können auch feste Stoffe fungieren. Wir haben schon früher (S. 184) gesehen, daß nach den Untersuchungen von Mond, Ramsay und Shields[2]) Wasserstoff wahrscheinlich durch Palladium nicht bloß adsorbiert, sondern gelöst wird. Sie zeigten, daß gleiche Mengen Palladiumblech, Palladiumschwamm und Palladiummohr, also Formen mit höchst verschiedener Oberflächenentwicklung, gleiche Mengen Wasserstoff aufnehmen. Dazu wies Hoitsema[3]) nach, daß die aufgenommenen Wasserstoffmengen proportional der Wurzel aus den Gasdrucken steigen, und das ließ die Deutung zu (S. 184), daß im Palladium nicht Wasserstoffmoleküle, sondern Wasserstoffatome gelöst werden. Macht man nun mit Bodländer[4]) die Annahme, daß die Wasserstoffatome viel reaktionsfähiger sind, als die Moleküle, so kommt

---

1) van't Hoff, Vorlesungen I, 212. Weitere Literatur siehe Kühl, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 385 (1903). Siehe auch v. Halban, Einfluß des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Habilitationsschrift. Würzburg 1909.

2) Mond, Ramsay und Shields, Proceed. of the Roy. Soc. **62**, 290 (1898). Zeitschr. f. physik. Chemie **19**, 25 (1896).

3) Hoitsema, Zeitschr. f. physik. Chemie **17**, 1 (1895).

4) Bodländer, Über langsame Verbrennung (Samml. chem. u. chem.-techn. Vortr.) 1899, 427—432.

man z. B. für die Katalyse der Knallgasreaktion, welche Palladium und andere Edelmetalle bewirken, zu der Auffassung, daß der Katalysator als Lösungsmittel von besonderer dissoziierender Kraft und darum als Aktivator wirkt; die H-Atome können innerhalb der zweiten Phase mit dem dort gelösten, wohl auch chemisch gebundenen und oberflächlich adsorbierten Sauerstoff[1]) besser reagieren, als die H_2-Moleküle innerhalb der Gasphase.

Adsorptionskatalyse. Ein anderes Beispiel von heterogener Katalyse, bei dem ebenfalls nicht die Diffusionsgeschwindigkeit, sondern die Geschwindigkeit der durch die zweite Phase vermittelten chemischen Reaktion das Entscheidende ist, ist die Zersetzung von gasförmigem Antimonwasserstoff in Gegenwart von Antimon nach Bodenstein und Stock[2]). Hier funktioniert der in zweiter Phase vorhandene Katalysator aber nicht als Lösungsmittel, sondern wahrscheinlich als Adsorbens; das fein verteilte Antimon kondensiert an seiner Oberfläche den Antimonwasserstoff, und durch diese Konzentrationssteigerung in der Adsorptionshaut wird die an und für sich im freien Gasraum nur langsam verlaufende Reaktion beschleunigt. Dafür, daß es sich um eine Adsorptionskatalyse handelt, wird hauptsächlich die Form der Geschwindigkeitsgleichung angeführt; die Geschwindigkeit der Zersetzung in Gegenwart von Sb ist nämlich:

$$v = k c^{\frac{1}{n}},$$

wo $\frac{1}{n}$ ungefähr gleich 0·6 ist. Bezeichnet man die adsorbierte Menge mit x, so besteht zwischen x und der in der Konzentration c vorhandenen nicht adsorbierten Gasmenge nach S. 162 die Beziehung der Adsorptionsisotherme:

$$x = \alpha c^{\frac{1}{n}},$$

wo $\frac{1}{n}$ ein echter Bruch ist. Ist dann die Reaktionsgeschwindigkeit der jeweiligen adsorbierten Menge proportional, so ergibt sich:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 x = k_1 \alpha c^{\frac{1}{n}},$$

was mit dem experimentellen Befund übereinstimmt. Der Temperatur-

---

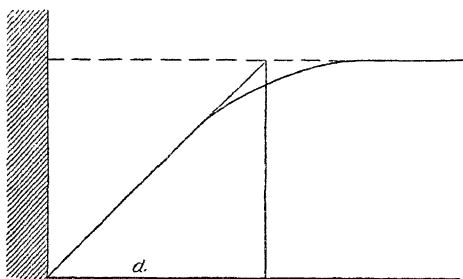
1) Siehe Westhaver, Zeitschr. f. physik. Chemie **51,** 65 (1905).

2) Bodenstein und Stock, Ber. d. d. chem. Ges. **40,** 570 (1907); ferner Stock u. Guttmann, ebenda **37,** 909 (1904); Stock, Gomolka u. Heynemann, ebenda **40,** 532 (1907).

koeffizient der Reaktion ist ungefähr gleich 2; auch das kann dafür angeführt werden, daß die Geschwindigkeit des Vorganges die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion ist (S. 333).

Fall II: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist eine Diffusionsgeschwindigkeit. Ich komme nun zu dem theoretisch interessanteren Fall einer Reaktion im heterogenen System, bei welcher die Geschwindigkeit der chemischen Reaktion zu vernachlässigen ist, und nur die Diffusionsgeschwindigkeit ins Gewicht fällt. Wir wollen zunächst die von Brunner[1]) untersuchte Auflösung von festem $Mg(OH)_2$ durch Benzoesäure betrachten, für welche Nernst[2]) die Theorie gegeben hat. Daß in diesem Fall die chemische Reaktionsgeschwindigkeit außer Betracht bleiben kann, ist von vornherein klar, da es sich um eine Ionenreaktion handelt, welche ja mit praktisch unendlicher Geschwindigkeit verläuft.

Abb. 56.

Es sei in der Abb. 56 (nach Brunner) die schraffierte Fläche die feste Phase des $Mg(OH)_2$, die Abzisse repräsentiere die Entfernungen von Punkten der flüssigen Phase Benzoesäurelösung von der festen Oberfläche, die Ordinate die Säurekonzentrationen, so lehrt die Abbildung, daß bei genügender Durchrührung der Lösung im ungefähren Abstand d von der Oberfläche die Säurekonzentration konstant, d. h. in der ganzen flüssigen Phase gleich groß ist; innerhalb einer die feste Phase bedeckenden Schicht von der Dicke d sinkt aber die Konzentration ab, bis sie in der Oberfläche, wo die Säure praktisch total von dem $Mg(OH)_2$ neutralisiert wird, den Wert Null erreicht. Alsdann muß in jedem Moment die Geschwindigkeit des Aufbrauchs der freien Benzoesäure:

$$-\frac{dx}{dt} = \frac{DF}{d} \cdot (a - x)$$

sein, wenn D den Diffusionskoeffizienten, F die Grenzfläche zwischen fester und flüssiger Phase, d die für die Diffusion in Betracht kommende Strecke durch die der Grenzfläche adhärierende Diffusionsschicht hindurch und a die Anfangskonzentration darstellt. Die experimentelle

[1]) Brunner, Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 56 (1904).

[2]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 52 (1904).

Prüfung der Gleichung ist möglich, wenn man für eine unveränderliche Fläche F und für eine Diffusionsschicht d von konstanter Dicke sorgt. Ersteres erzielte Brunner durch Aufstreichen eines dicken, im Wasser erstarrenden Breies von gebrannter Magnesia auf einen Tiegeldeckel, letzteres durch konstante Rührung der Säurelösung. Unter diesen Bedingungen muß die Gleichung der Auflösungsgeschwindigkeit in die formell identische Gleichung der monomolekularen Reaktion:

$$-\frac{dx}{dt} = k\,(a-x)$$

übergehen. Tatsächlich ergaben die Versuche eine gute Konstante k.

Zur Sicherung dieses höchst bemerkenswerten Ergebnisses, daß die Reaktionsgeschwindigkeit gleich einer Diffusionsgeschwindigkeit sein kann, seien noch folgende Feststellungen angeführt:

1. zeigte sich, daß die Auflösungsgeschwindigkeit mit der Rührgeschwindigkeit steigt und sinkt, offenbar weil entsprechend d abnimmt und anwächst;

2. ergab sich, daß die Geschwindigkeit, mit der sich feste Benzoesäure, aus welcher, gerade so wie vorher aus $Mg(OH)_2$, eine Schicht mit konstanter Fläche geformt war, in Wasser auflöste, bei gleicher Rührgeschwindigkeit mit der Auflösungsgeschwindigkeit für $Mg(OH)_2$ durch Benzoesäure identisch ist, was die Theorie verlangt. Denn wenn man die wahrscheinliche Annahme macht, daß sich momentan an der Grenze zwischen fester Benzoesäure und Wasser eine gesättigte Lösung von Benzoesäure von der Konzentration C herstellt, so muß die Auflösungsgeschwindigkeit:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{DF}{d}\,(C-c)$$

sein, wo c die jeweilige Säurekonzentration in der wässerigen Phase bedeutet;

3. spricht für die Theorie, daß die Auflösungsgeschwindigkeit bei Steigerung der Temperatur um 10° nur ungefähr um das 1·5-fache zunimmt. Wir sahen früher (S. 333), daß in der Mehrzahl der Fälle die Geschwindigkeitskonstante für chemische Reaktionen über ein Intervall von 10° um das 2- bis 3·5-fache steigt; hier kann man dagegen auch mit einer geringeren Zunahme rechnen, weil die Diffusionsgeschwindigkeit nur um 2—2·5% für 1° wächst, was für 10° eine Zunahme um das 1·22—1·28-fache bedeutet. Wenn in Wirklichkeit der Faktor 1·5 gefunden wird, so mag das nach Brunner auf Rechnung einer

gleichzeitigen Verminderung der inneren Reibung der Lösung durch die Temperaturzunahme und damit einer Abnahme von *d* trotz gleicher Rührgeschwindigkeit zu setzen sein.

Auch heterogene Katalysen sind nachgewiesen worden, bei denen die chemische Reaktion so rasch verläuft, daß allein die Geschwindigkeit der Diffusion des zu katalysierenden Stoffes an die als Katalysator auftretende zweite Phase den zeitlichen Verlauf des Vorganges beherrscht. Ein solcher Fall ist z. B. die katalytische Zersetzung von gelöstem Wasserstoffperoxyd an Platinblechen. Diese erfolgt nach Bredig und Teletow[1]) nach der Gleichung einer gewöhnlichen monomolekularen Reaktion; aber die Geschwindigkeit ist aus folgenden Gründen nicht als Reaktionsgeschwindigkeit, sondern als Diffusionsgeschwindigkeit aufzufassen: 1. ist die Geschwindigkeit eine Funktion der Rührgeschwindigkeit; 2. ist der Temperaturkoeffizient derjenige der Diffusion, nämlich 1·28; 3. bewirkt Vergrößerung der Viskosität des Lösungsmittels z. B. durch Rohrzuckerzusatz, eine entsprechende Verkleinerung der Reaktionsgeschwindigkeit[2]).

Noch einmal die Adsorptionskatalyse. Wir hörten vorher von Adsorptionskatalysen, bei denen durch die Anreicherung an der Grenzfläche die reagierenden Stoffe auf diejenige Konzentrationshöhe gebracht werden, die zur Erteilung einer meßbaren Umsatzgeschwindigkeit genügt. Die Bildung einer Adsorptionshaut kann aber auch in dem Sinn wirksam sein, daß sie zwar einerseits einen Stoff ansammelt und dadurch reaktionsfähiger macht, aber andrerseits das Hinzudiffundieren eines zweiten an der Reaktion beteiligten Stoffes an die Katalysatoroberfläche so verzögert, daß die Diffusionsgeschwindigkeit zum entscheidenden Vorgang wird. Dieser Modus kommt für einige namentlich von Bodenstein[3]) studierte Gasreaktionen in Betracht, so für die Oxydation von SO_2 an Platin zu SO_3 und für die Knallgasumwandlung ebenfalls an Platin. Von größerer Bedeutung für uns sind Reaktionen in wässeriger Lösung, und von solchen kennen wir bisher die Oxydation von Phenylthioharnstoff und die von Oxalsäure an Kohle, bei denen beiden nach Freundlich die Diffusionsgeschwindigkeit den zeitlich beherrschenden Faktor darstellt. Im ersten Fall ist es die Hülle

[1]) Bredig u. Teletow, Zeitschr. f. Elektrochemie **12**, 582 (1906).

[2]) Siehe auch Jablczýnski u. Jablonski, Anzeiger Akad. Wissenschaft. Krakau 1910 A, 287, ferner Harry Heymann, Zeitschr. f. physik. Chemie **81**, 204 (1913).

[3]) Bodenstein u. Fink, Zeitschr. f. physik. Chemie **60**, 1 (1907); ferner Bodenstein, ebenda **46**, 725 (1903); Bodenstein u. Ohlmer, ebenda **54**, 166 (1905); auch Jablczýnski, ebenda **64**, 748 (1908), Denham, ebenda **72**, 641 (1910).

der an der Kohlenoberfläche haften bleibenden Reaktionsprodukte (Schwefel und ein basischer Körper), im zweiten die Hülle der adsorbierten Oxalsäure, welche der Sauerstoff zu durchdringen hat. Bei dieser zweiten, den Physiologen besonders interessierenden Verbrennungsreaktion, die nach der Gleichung: $2(COOH)_2 + O_2 = 2H_2O + 4CO_2$ verläuft, hatte O. Warburg[1]) die ungewöhnliche Feststellung gemacht, daß bei gleichem Sauerstoffdruck die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Oxalsäurekonzentration nicht zu-, sondern abnimmt. An Hand der Daten von Warburg zeigten nun Freundlich und Bjercke[2]), daß die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Gleichung:

$$-\frac{dc}{dt} = k \frac{1}{c^{\frac{1}{n}}}$$

bestimmt wird, in der $-\frac{dc}{dt}$ die Abnahme der Oxalsäurekonzentration, $\frac{1}{n}$ eine Konstante bedeutet, die mit dem Exponenten der Adsorptionsisotherme für Oxalsäure in Bezug auf Kohle identisch ist. Dies kann so aufgefaßt werden, daß die Oxydationsgeschwindigkeit um so größer wird, je dünner die Adsorptionshaut aus Oxalsäure ist.

Der Temperaturkoeffizient dieser Reaktionen in wässeriger Lösung liegt über 2. Das könnte mit der Auffassung in Widerspruch zu stehen scheinen, daß die Diffusion über die Geschwindigkeit entscheidet. Aber Bodenstein und Freundlich verweisen darauf, daß es nicht bloß auf die Größe der Diffusionskonstante des Sauerstoffs in Wasser ankommt, sondern u. a. auch auf seine Löslichkeit in der Adsorptionshaut, an deren Zusammensetzung der oxydable Stoff sowohl wie die Reaktionsprodukte teilhaben, und der Temperaturkoeffizient der Löslichkeit kann erheblich den der Diffusionsgeschwindigkeit übertreffen. Wir müssen danach die Bedeutung der Messung von Temperaturkoeffizienten der Geschwindigkeit bei heterogenen Katalysen dahin einschränken, daß ein Temperaturkoeffizient über 2 nicht besagt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit durch einen chemischen Vorgang bestimmt wird, daß aber ein Koeffizient unter 2 für einen wesentlichen Zeitverbrauch durch Diffusion spricht.

Katalysen in kolloiden Systemen. Diese Katalysen haben für uns das größte Interesse, da sich die Enzyme im Kolloidzustand befinden; aber ihrem Studium stellen sich im allgemeinen leider auch die größten

---

1) O. Warburg, Pflügers Arch. **155,** 547 (1914).

2) Freundlich u. Bjercke, Zeitschr. f. physik. Chemie **91,** 1 (1916).

Schwierigkeiten in den Weg. Denn einerseits haben wir dabei auf die Komplikationen der heterogenen Katalysen zu rechnen, da die kolloiden Lösungen mikroheterogene Systeme darstellen, wobei noch ins Gewicht fällt, daß die Grenzfläche bei Kolloiden in ganz anderer Weise veränderlich ist, als etwa die Grenzfläche einer Kohlesuspension. Andererseits verhalten sich die Enzyme als hydrophile Kolloide doch auch wieder mehr oder weniger wie echt gelöste Stoffe, die sich an der Katalyse durch leichteres Mitreagieren, wie etwa durch die Bildung von Zwischenprodukten beteiligen können. So kommt es, daß bisher in keinem einzigen Fall eine einfache und theoretisch vollbegründete Formulierung der Geschwindigkeit einer Enzymreaktion geglückt ist. Immerhin ist es doch sehr wesentlich, wenn sich wenigstens zeigen läßt, daß zwischen dem Verlauf der Enzymreaktionen und dem Verlauf von Katalysen durch anorganische homogen sowohl wie kolloid gelöste Katalysatoren große Ähnlichkeiten bestehen; denn für uns ist die Hauptaufgabe, die physiologischen Vorgänge auf die physikalischen und chemischen Erscheinungen zurückzuführen.

Die Metallsole als anorganische Fermente. Beginnen wir die Erörterung der Reaktionskinetik der kolloiden Katalysatoren mit den kolloiden Metallen, welche in vieler Hinsicht den Enzymen so ähnlich sind, daß sie von Bredig[1]) zuerst als „anorganische Fermente" im Vergleich zu den „organischen Fermenten", den Enzymen, bezeichnet wurden.

Diese Metallsole entwickeln eine ganze Anzahl von fermentativen Fähigkeiten; so beschleunigt das hauptsächlich von Bredig studierte Platinsol die Oxydation von Ammoniak durch Permanganat, die Entfärbung von Indigo durch Wasserstoffperoxyd, die Zersetzung von Wasserstoffperoxyd, die Verwandlung von Knallgas in Wasser, die Reduktion von Methylenblau mit Formaldehyd[2]). Besonderes Interesse hat die Katalyse des H_2O_2 gewonnen, da diese auch von einem weit im Organismenreich verbreiteten Enzym, der Katalase vollzogen wird, und zwischen den Fähigkeiten der beiden Katalysatoren, des anorganischen und des organischen, eine Anzahl höchst auffälliger Analogien bestehen.

An Enzyme erinnern die Metallsole hauptsächlich durch folgende Eigenschaften:

Im allgemeinen gilt es als charakteristisch, daß die Fermente

---

[1]) Bredig, Anorg. Fermente 1899; ferner Bredig mit Müller v. Berneck, Ikeda, Reinders, Zeitschr. f. physik. Chemie 1899 u. 1901.

[2]) Bredig u. Sommer, Zeitschr. f. physik. Chemie **70**, 34 (1909).

in kleinsten Mengen wirksam sind. Auch für das Platinsol trifft das zu. In der folgenden Tabelle (nach Bredig) sind die Kubikzentimeter Permanganatlösung verzeichnet, welche zu verschiedenen Zeiten nach Beginn der Platinwirkung auf eine $^1/_{25}$-norm. H_2O_2-Lösung von 2 ccm der Lösung noch verbraucht wurden:

1 g Atom *Pt* in	0′	20′	150′	1210′	1300′	2700′	5640′
70 000 Litern	20·3	14·5	2·3	0·8	0·1	0·0	—
700 000 „	20·8	20·2	17·6	15·0	1·7	0·6	—
7 000 000 „	20·6	—	20·4	—	15·4	17·3	1·3
70 000 000 „	20·7	—	20·7	—	19·9	17·7	12·3

Also das Platin wirkt noch deutlich in der enormen Verdünnung von 1 g Atom auf 70 000 000 Liter Lösung, d. h. wenn $3 \cdot 10^{-9}$ g in 1 ccm enthalten sind. Bei anderen Metallsolen ist ähnliches zu beobachten; so fanden, um nur Minimalwerte hervorzuheben, Paal und Amberger[1]), daß $9 \cdot 10^{-10}$ g Osmium in 1 ccm Wasserstoffperoxyd noch stark zersetzen, und Titoff[2]) gab an, daß die Oxydation von Natriumsulfit mit Sauerstoff sogar durch 10^{-9} Mol Kupfer, d. h. durch $6 \cdot 36 \,.\, 10^{-11}$ g in 1 ccm noch beschleunigt wird.

Weiter charakterisiert es die Fermente, daß für sie ein Temperaturoptimum existiert. Auch beim Platinsol gibt es wenigstens etwas ähnliches [Ernst[3])]: Schüttelt man 2 ccm eines bestimmten Platinsols mit Knallgas bei 1 Atmosphäre Druck und 25°, so verschwinden durch Umsatz in Wasser in 3 Minuten 1·39 ccm Gas. Erhitzt man die Platinflüssigkeit erst zwei Stunden lang auf 45° und läßt sie dann bei dieser Temperatur das Knallgas katalysieren, so verschwinden jetzt in den Minuten 1·72 ccm, nach denselben Manipulationen bei 65° 1.77 ccm, aber bei 85° nur 1·26 ccm. Zwischen 55 und 85° liegt also ein Temperaturoptimum der Wirksamkeit für dies anorganische Ferment. Das Maximum ist dadurch hervorgerufen, daß einerseits der Umsatz des Knallgases mit Hilfe des Platins durch Temperatursteigerung begünstigt wird, daß hierbei aber andererseits die Wirkungsfähigkeit des Platins verringert wird, was sich leicht nachweisen läßt. Kühlt man nämlich die Platinflüssigkeit jedesmal nach dem zweistündigen Erhitzen auf 25° ab und läßt sie bei dieser niederen Temperatur katalysieren, bei der die frische unerwärmte Lösung 1·39 cmm Gas in 3 Minuten zum Verschwinden brachte, so findet man, daß nach dem Erwärmen auf 45°

1) Paal u. Amberger, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2201 (1907).

2) Titoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 652 (1903).

3) Ernst, Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 448 (1901).

nur noch 1·30 ccm umgesetzt werden, auf 65° 1·16 ccm und auf 85° 0·82 ccm. Kochen hebt die katalytische Kraft schnell fast ganz auf, indem das Platin ausflockt[1]).

Ferner ist von Jacobson[2]), Spitzer[3]) u. a. beobachtet worden, daß die H_2O_2-Katalyse, welche durch viele Gewebsauszüge bewirkt wird, durch einen geringfügigen Laugenzusatz gesteigert, durch einen größeren Zusatz wieder herabgesetzt wird. Beim Emulsin, das mit einer Katalase verunreinigt ist, lieg das Alkaleszenzoptimum nach Jacobson bei $^1/_{13}$-norm. $NaOH$, bei der aus Blutkörperchen gewonnenen Katalase, der sog. Hämase, nach Senter[4]) bei $^1/_{10000}$-norm. $NaOH$. Auch beim Platinsol gibt es ein Alkaleszenzoptimum, Bredig gibt es zu $^1/_{32}$-norm. $NaOH$ an.

Endlich läßt sich die Platinkatalyse wie die Enzymkatalyse des H_2O_2 durch eine große Zahl von Substanzen, die man als „negative Katalysatoren“ bezeichnet hat[5]), weitgehend hemmen, und merkwürdigerweise fungieren häufig dieselben „Gifte“ in beiden Fällen [Schönbein[6])]. Als Beispiel nenne ich zunächst die enorme Wirksamkeit der Blausäure, von der schon Schönbein wußte, daß sie „alle organischen Materien, welche das Wasserstoffperoxyd zu katalysieren vermögen“, mit Leichtigkeit inaktiviert. Nach Kobert[7]) genügen 0·002 mg HCN auf 1 Liter, um die H_2O_2-Katalyse durch Blut zu verlangsamen, die isolierte Hämase wird nach Senter schon durch $^1/_{1000000}$-norm. HCN geschädigt, aber Platinsol wird nach Bredig sorgar schon durch $^1/_{20000000}$-norm. HCN geschädigt. Sowohl die Katalasen wie das Platin vermögen sich bei Luftzuleitung von der Vergiftung wieder zu erholen.

Ähnlich heftig wirkt auf beide Sorten Ferment Schwefelwasserstoff. In anderen Fällen differieren die Wirksamkeiten stärker, oder die Analogie fehlt sogar ganz. Die folgende Tabelle nach Senter[8]) enthält

---

1) Siehe auch Bredig u. Sommer, loc. cit.

2) Jacobson, Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 340 (1892).

3) Spitzer, Pflügers Arch. **67**, 615 (1897).

4) Senter, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 681 (1905).

5) Bigelow, Zeitschr. f. physik. Chemie **26**, 493 (1890); Titoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 652 (1903).

6) Über die Platingifte siehe: Bredig, Anorg. Fermente, ferner Physik. Zeitschr. **2**, 7 (1900); Höber, Pflügers Arch. **82**, 631 (1900); Kastle u. Loevenhart, Amer. chem. Journ. **29**, 397 (1903); Senter, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 257 (1903) u. **51**, 637 (1905).

7) Kobert, Über Cyanmethämoglobin, Stuttgart 1891, 44 (zit. nach Bredig).

8) Senter, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 701 (1905). Siehe auch Bredig u. Sommer, loc. cit.

einige Angaben über die Giftigkeiten verschiedener Stoffe für Platinsol
und für Hämase:

	Giftigkeitsschwelle in Molen	
	für *Pt*	für Hämase
H_2S	1: 300000	1:1000000
HCN	1:20000000	1:1000000
$HgCl_2$	1: 2000000	1:2000000
$Hg(CN)_2$	1: 200000	1: 300
Jod in KJ	1: 5000000	1: 50000
$NH_2.OH.HCl$	1: 25000	1: 80000
$C_6H_5NH_2$	1: 5000	1: 400
CO	sehr giftig	keine Lähmung
HNO_3	keine Lähmung	1: 250000
H_2SO_4	keine Lähmung	1: 50000
KNO_3	keine Lähmung	1: 40000
$KClO_3$	fast keine Lähmung	1: 40000

Nach den Angaben dieser Tabelle muß man sich also immerhin
wohl hüten, im Platinsol ein vollkommenes Modell eines weitverbreiteten Enzyms zu sehen, und was für das eine gilt oder zur Erklärung
seiner Aktionsfähigkeit dienen kann, ohne weiteres auf das andere anzuwenden. Man braucht z. B. auch nur zu beachten, daß dieselbe
Blausäure, welche sowohl für *Pt* wie für Hämase so merkwürdig giftig
ist, die Eisen- und Kupferkatalyse des H_2O_2 nicht nur nicht hemmt,
sondern sogar beschleunigt [Kastle und Loevenhart[1])].

Fragt man nach einer Deutung der Vergiftungen, so liegt es natürlich nahe, in ihnen vor allem den Ausdruck einer chemischen Veränderung des Katalysators durch das Gift zu sehen[2]). Wie dieser dann
auch immer die Zersetzung des H_2O_2 vornehmen mag, ob durch Zwischenreaktion mit dem H_2O_2 oder durch Adsorption des H_2O_2 oder sonstwie,
so wird auf jeden Fall diese Wirkung durch chemische Veränderung
alteriert werden.

Ein zweiter Vergiftungsmodus ist die rein physikalische Adsorption des Giftes; ist diese stark oberflächenaktiv, so wird es das zu
katalysierende Substrat von der Katalysatoroberfläche abdrängen und
auf diese Weise eine mehr oder weniger vollständige Hemmung herbeiführen[3]). Dementsprechend fand O. Warburg[4]), daß die Verbrennung von Oxalsäure und von Aminosäuren an der Grenzfläche einer

[1]) loc. cit. S. 419ff.

[2]) Reichliche Belege für diese Ansicht siehe z. B. bei Woker, die Katalyse 1910, S. 328ff.

[3]) Siehe dazu Marc, Zeitschr. f. physik. Chemie **81**, 691 (1913), auch S. 208.

[4]) O. Warburg, Pflüg. Arch. **155**, 547 (1914) und Bioch. Zeitschr. **119**, 134 (1921).

Kohlesuspension von verschiedenen Urethanen je nach deren Oberflächenaktivität verschieden stark verlangsamt wird, und Meyerhof[1]) fand, daß Platin auch bei kolloider Zerteilung noch in seiner Fähigkeit, H_2O_2 zu zersetzen, durch die verschiedenen oberflächenaktiven Narkotika je nach ihrer Adsorbierbarkeit verschieden gehemmt wird (s. Kap. 8). Ferner sei an die Schutzkolloide erinnert (s. S. 288), die nach Iredale infolge der Umhüllung der Teilchen des Platinsols ebenfalls die H_2O_2-Katalyse bremsen.

Kinetik der H_2O_2-Katalyse durch Platinsol. Gehen wir nun zur Kinetik dieser Metallsolkatalysen über, und zwar speziell zur Katalyse von gelöstem Wasserstoffperoxyd durch Platinsol. Die Kinetik dieser selben Reaktion mit dem einzigen Unterschied, daß das Platin weniger fein verteilt war, nämlich in Form von platiniertem Platinblech als Katalysator wirkte, haben wir vorher (S. 342) bereits erörtert und gesehen, daß diese makroheterogene Katalyse einfach zu formulieren, daß ihre Geschwindigkeit die Geschwindigkeit einer Diffusion ist. Was hat nun die feinere Aufteilung des Platins bis zum Solzustand für einen besonderen Einfluß auf den Verlauf der Reaktion? Auch diese Frage ist von Bredig[2]) studiert worden, und es zeigte sich, daß die alleinige Erhöhung der Dispersion sehr charakteristische Veränderungen der Reaktion erzeugt, die wir zum Teil bei den Enzymkatalysen wieder antreffen werden.

1. In beiden Fällen läßt sich der Verlauf der Reaktion einigermaßen durch die Gleichung der monomolekularen Reaktionen:

$$k = \frac{1}{0{\cdot}4343\, t} \log \frac{a}{a-x}$$

ausdrücken, aber bei der Katalyse im kolloiden System ist häufig im Verlaufe der Reaktion ein Ansteigen der Konstanten zu bemerken, d. h. in relativ schwächeren H_2O_2-Lösungen ist die Fermentaktivität relativ erhöht. Dies lehrt die folgende Tabelle:

Platinblech			Platinsol		
t	$a-x$	$0{\cdot}4343k$	t	$a-x$	$0{\cdot}4343k$
0	22·52	—	0	11·80	—
18	18·85	0·0043	3·90	8·30	0·0393
21	15·42	0·0042	7·90	5·70	0·0400
16	13·47	0·0037	11·96	3·70	0·0422
26	10·90	0·0035	16·55	2·04	0·0460
39	7·58	0·0040			

[1]) Meyerhof, Pflügers Arch. **157**, 307 (1914).

[2]) Siehe dazu Bredig u. Müller von Berneck, Zeitschr. f. physik. Chem. **12**, 315 (1899); Bredig u. Ikeda, ebenda **37**, 1 (1901). Bredig u. Teletow, Zeitschr. f. Elektrochem. **12**, 582 (1906).

Dies beruht möglicherweise darauf, daß an der großen Oberfläche es kolloiden Platins das H_2O_2 adsorbiert und dann naturgemäß aus erdünnten Lösungen relativ stärker adsorbiert wird, als aus konzen-ierteren (s. S. 343).

2. Während bei der makroheterogenen Katalyse die Geschwindig-eit proportional der Katalysator-„Konzentration", d. h. proportional er Fläche der Platinbleche steigt, wächst bei der mikroheterogenen atalyse die Geschwindigkeit rascher, als die Konzentration. Nach redig und Müller von Berneck gilt z. B.

$$\frac{k_1}{k_2} = \left(\frac{c_1}{c_2}\right)^{1\cdot33 \text{ bis } 1\cdot59},$$

enn k_1 und k_2 die Geschwindigkeitskonstanten bei den Platinsolkonzen-ationen c_1 und c_2 bedeuten. Dies ist wahrscheinlich folgendermaßen ı erklären: Wir sahen, daß bei der makroheterogenen Katalyse die eschwindigkeit von der Rührgeschwindigkeit abhängt. Bei der kolloiden atalyse übernehmen nun die Kolloidteilchen selbst mit ihrer Brown-hen Bewegung die Funktion des Rührens, und wahrscheinlich wird e Durchrührung umso wirksamer, je höher die Kolloidkonzentration.

3. Die makroheterogene Katalyse des H_2O_2 verläuft bei saurer, utraler und alkalischer Reaktion nach der Gleichung der monomole-laren Reaktionen; die mikroheterogene, kolloide Katalyse zeigt bei kalischer Reaktion einen sehr unregelmäßigen Verlauf. Wir sahen hon S. 346, daß schwacher Alkalizusatz ($NaOH$) die Aktivität des atinsols sehr erhöht; dies beruht wahrscheinlich auf einer erhöhten spersion des Kolloids durch die OH-Ionen. Mit diesem Einfluß auf e Katalysatoroberfläche hängt wahrscheinlich auch der Einfluß auf e Kinetik zusammen. Deren Abänderung dokumentiert sich am auf-llendsten darin, daß bei gewissen Konzentrationsverhälinissen die eschwindigkeit der Zersetzung unabhängig von der Konzentration s H_2O_2 wird. Ähnlichem werden wir bei Enzymreaktionen begegnen. e Erklärung dafür ist wahrscheinlich die[1]), daß das H_2O_2 einen Teil r $NaOH$ bindet, daß dann bei der katalytischen Zersetzung des H_2O_2 ese gebundene $NaOH$ frei wird und mehr und mehr das Platin tiviert, so daß die Verkleinerung der Reaktionsgeschwindigkeit infolge r Verkleinerung der aktiven Masse des H_2O_2 durch die Aktivierung s Fermentes kompensiert wird.

4. Bei der makroheterogenen Katalyse ist der Temperaturkoeffi-ent gleich dem der Diffusionsgeschwindigkeit 1·28, bei der kolloiden

---

[1]) Siehe dazu Freundlich, Kapillarchemie S. 384.

Katalyse beträgt er etwa 1·7. Dies kommt wahrscheinlich daher, daß neben der Diffusionsgeschwindigkeit auch noch die Rührgeschwindigkeit durch verstärkte Brownsche Bewegung mit der Temperatur gesteigert wird.

5. Es zeigt sich endlich, daß Vergrößerung der Viskosität (durch Zusatz von Rohrzucker) die Geschwindigkeit der kolloiden Katalyse viel mehr herabsetzt, als die Geschwindigkeit der makroheterogenen Katalyse. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß durch die größere Zähigkeit nicht bloß die Diffusionsgeschwindigkeit, sondern auch die Schwingungsamplitude der Brownschen Bewegungen verkleinert wird.

Wir beobachten also allein infolge der kolloiden Aufteilung eine Reihe von Störungen, die zwar einigermaßen erklärlich sind; aber die Kinetik wird dadurch so kompliziert, daß eine genaue Formulierung unmöglich ist.

Die Enzymreaktionen. Wenden wir uns nun den Enzymreaktionen zu, so werden wir finden, daß dort die Schwierigkeiten noch weiter wachsen. Dies erscheint begreiflich, wenn wir bedenken, daß die Enzyme zu den hydrophilen Kolloiden gehören, während das Platinsol ein Suspensionskolloid ist. Die hydrophilen Kolloide sind aber, wie bereits gesagt, durch ihre größere Ähnlichkeit mit den echt gelösten Körpern ganz anders zu chemischen Reaktionen disponiert, als die Suspensionskolloide, und in der Tat liegt die Vermehrung der Schwierigkeiten für eine Kinetik der Enzyme zum guten Teil daran, daß häufig mit Reaktionen zwischen Enzym und Substrat und zwischen Enzym und Endprodukt zu rechnen ist. Dazu kommt, daß die hydrophilen Kolloide, je nach den sonst noch anwesenden Stoffen, bald mehr, bald weniger den Suspensionskolloiden ähneln, so daß neben den chemischen Verbindungen die Adsorptionen und andere von den genannten physikalischen Vorgängen zu berücksichtigen sind. Endlich ist durch die chemische Reaktionsfähigkeit wohl auch in der Hauptsache die große Empfindlichkeit der katalytischen Eigenschaften der Enzyme gegen Änderungen in der Wasserstoff- und Hydroxylionenkonzentration bedingt.

Einfluß der Wasserstoffionen auf die Enzyme. Es ist ja schon lange bekannt, daß jedem Ferment ein Reaktionsoptimum zukommt, bei dem es seine maximale Wirksamkeit entfaltet. Zu genauen Messungen ist man jedoch erst neuerdings übergegangen [Sörensen[1]], vor allem seitdem erkannt wurde, daß ohne Einhaltung definierter $H^{\cdot}$-Konzen-

[1] Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131 (1909).

t ıtionen befriedigende mathematische Ansätze für eine Kinetik der
I ızymreaktionen beinahe eine Unmöglichkeit sind. Ein Beispiel mag
c ɜs illustrieren: In den zahlreichen Versuchen, den Verlauf der In-
ν rsion durch Invertase zu formulieren[1]), ist unter manchen Bedin-
g ngen die einfache Gleichung der monomolekularen Reaktion (siehe
S 293) mit Erfolg zu verwenden gewesen, wie etwa der folgende Ver-
s ch von Hudson lehrt:

t	Drehungswinkel	k
0	12·20	—
5	9·57	0·0157
15	5·89	0·0146
25	2·97	0·0151
35	0·83	0·0155
50	— 1·17	0·0159
65	— 2·24	0·0159
90	— 2·87	0·0159
∞	— 3·72	0·0141

Sörensen hat sodann gezeigt, daß, wenn man allein die $H^{\cdot}$-
K nzentration variiert, die nach der Gleichung der monomolekularen
R aktion berechneten Reaktionskonstanten bald einen Gang nach auf-
w rts, bald nach abwärts haben, bald bei einer mittleren Konzentra-
ti ı der Theorie wirklich zu entsprechen scheinen[2]). Dies zeigt die
fo ;ende Tabelle:

$[H^{\cdot}] = 0·2 . 10^{-6}$		$[H^{\cdot}] = 0·1 . 10^{-3}$		$[H^{\cdot}] = 0·2 . 10^{-3}$	
t	k	t	k	t	k
2		2		2	
	91 ↓		127		53·6 ↑
17		17		17	
	103		127		39·3
32		32		32	
	111		132		26·1
47		47		47	
	127		135		18·2
62		62		62	
	147		149		15·3
92		92		92	
	230		126		11·2
122		122		122	

[1]) Duclaux, Traité de Microbiologie 1899, Bd. 2; O'Sullivan u. Tompson, Jo n. Chem, Soc. **57**, 834 (1890); A. J. Brown, Journ. Chem. Soc. **81**, 373 (1902); V. enri, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 194 (1901); Zeitschr. f. Elektrochem. **11**, 79((1905); Hudson, Journ. Americ. Chem. Soc. **30**, 1160 u. 1564 (1908); Taylor, Jo n. Biol. Chem. **5**, 405 (1909) u. a.

[2]) Ein ähnliches Verhalten zeigt die Dipeptidspaltung durch peptolytisches Fe ıent nach Abderhalden und Fodor, Fermentforschung **1**, 533 (1916). Siehe au Dernby, Compt. rend. du Labor. de Carlsberg **11**, 263 (1916).

Nach den Untersuchungen von Michaelis und Davidsohn[1]) ist dies so aufzufassen, daß oberhalb einer gewissen Wasserstoffionenkonzentration, besonders bei hoher Temperatur, das Enzym allmählich zugrunde geht, so daß bei der Konzentration $[H^{\cdot}] = 0{\cdot}1 \,.\, 10^{-3}$ in den Versuchen von Sörensen der Aufwärtsgang der Konstanten, welcher die Inversion bei niederer $H^{\cdot}$-Konzentration auszeichnet, durch den Abwärtsgang infolge der Enzymlabilität bei der hohen $H^{\cdot}$-Konzentration wohl eben kompensiert wird. Die Anwendbarkeit der Gleichung der monomolekularen Reaktion bei einer ganz bestimmten $H^{\cdot}$-Konzentration ist also sozusagen nur Zufallsergebnis. Daraus erhellt, daß bei allen reaktionskinetischen Enzymstudien die Einhaltung einer bestimmten günstigen $H^{\cdot}$-Konzentration von der größten Bedeutung ist, und da es sich meist um recht geringfügige $H^{\cdot}$-Werte handelt, so ist es notwendig, die Reaktion durch Puffergemische festzulegen, damit die Versuche, zu einer befriedigenden Formulierung der Enzymreaktionen zu gelangen, erfolgreicher werden, als bisher.

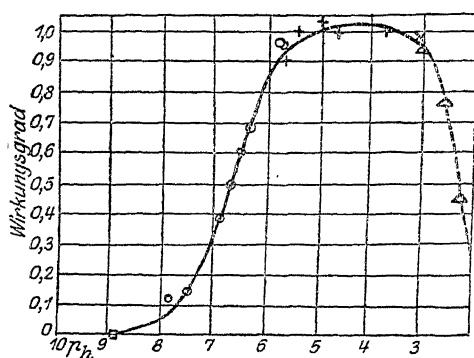



Abb. 57.

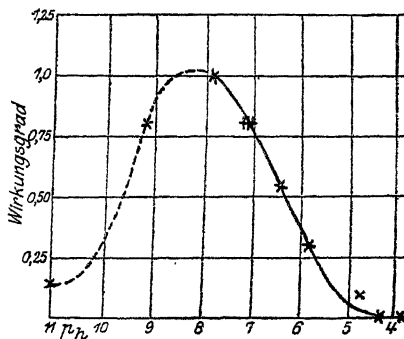
Es ist nun zunächst zu fragen, wie der große Einfluß der Wasserstoff- bzw. Hydroxylionen auf die Enzyme zu erklären ist. Gehen wir von dem Studium eines bestimmten Fermentes aus, der Invertase, bei welcher zuerst unter Hinzuziehung von Reaktionsregulatoren der Einfluß der H-Ionen exakt durch Sörensen und Michaelis und Davidsohn gemessen wurde. Nach Michaelis und Davidsohn veranschaulicht die Abb. 57 die Abhängigkeit des Wirkungsgrads von der $H^{\cdot}$-Konzentration. Auf der Abszisse sind die Wasserstoffexponenten abgetragen, auf der Ordinate die relativen Wirkungsgrade. Diese wurden so festgestellt, daß bei verschiedenen $H^{\cdot}$-Konzentrationen die Zeiten gleichen Umsatzes gemessen wurden. Der Wirkungsgrad, der nach Abb. 57 zwischen 3·67 und 5·25 p_h ein Maximum hat, ist also z. B. bei $p_h = 6{\cdot}7$ auf die Hälfte gesunken, weil sich bei dieser Konzentration die Zeit für den gleichen Umsatz im Verhältnis zum Reaktionsoptimum verdoppelt fand. Michaelis und Davidsohn fassen nun die Invertase als einen amphoteren Elektrolyten auf, dessen undissoziierter Anteil die fermentative Wirkung entfaltet. Bei niederen $H^{\cdot}$-Konzentrationen bis zum $H^{\cdot}$-Optimum verhält sich die Invertase dann wie eine schwache Säure, deren Dissoziation immer mehr abnimmt, je mehr die $H^{\cdot}$-Konzentration (bis zum Optimum) wächst. In diesem ganzen $H^{\cdot}$-

[1]) Michaelis u. Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **35**, 386 (1911); siehe auch Michaelis u. Rothstein, ebenda **110**, 217 (1920).

Intervall sind Verstärkung und Schwächung der Fermentaktivität reversibel, wie es der Vorstellung einer einfachen Dissoziation entspricht. Steigt jedoch die $H^{\cdot}$-Konzentration über das Optimum hinaus, so nimmt die Konzentration des undissoziierten wirksamen Anteils wieder ab, weil entsprechend der amphoteren Natur der Invertase nun der Basencharakter hervortritt und sich mehr und mehr Invertasekationen bilden. Der zugehörige Teil der Kurve ist nur gestrichelt gezeichnet, um anzudeuten, daß hier die Messungen der Wirksamkeit unsicher werden, weil durch sekundäre Einflüsse, die wohl eine Labilität der Kationen bedingen, ein irreversibler allmählicher Zerfall des Fermentes hinzukommt. Für die Auffassung der Invertase im reversibel wirksamen Gebiet als Säure spricht nach Michaelis und Davidsohn, daß bei neutraler und selbst schwach saurer Reaktion die Invertase im Potentialgefälle zur Anode wandert.

In entsprechender Weise ist eine ganze Anzahl von Enzymen untersucht worden. Das Ergebnis einer der Versuchsreihen soll hier noch genauer in Kurvenform wiedergegeben werden, um den von Michaelis und Davidsohn gewählten Erklärungsmodus noch weiter zu illustrieren. Die Kurve Abbildung 58 gilt für Trypsin bei der Spaltung von Pepton[1]).

Abb. 58.

Man sieht, daß hier das Wirkungsoptimum ungefähr bei $p_h = 8$ liegt. Auch bei größeren $H^{\cdot}$-Konzentrationen ist das Trypsin beständig und reversibel beeinflußbar. Der gestrichelte Teil der Kurve repräsentiert aber wieder eine Labilitätszone, sie liegt hier jedoch im Gebiet der kleinen $H^{\cdot}$-Konzentrationen. Diesmal fassen Michaelis und Davidsohn das Enzym als eine Säure auf, deren dissoziierter Teil der wirksame ist. Das Trypsin hat nämlich bei $[H^{\cdot}] = 2 \cdot 10^{-4}$ einen isoelektrischen Punkt (s. S. 265), es verhält sich also in Lösungen, deren $H^{\cdot}$-Konzentration geringer ist, als $2 \cdot 10^{-4}$, wie eine Säure; wenn also die Wirksamkeit des Trypsins mit sinkender $H^{\cdot}$-Konzentration, von $[H^{\cdot}] = 10^{-4}$ angefangen, steigt, so muß das im Sinn der Dissoziationshypothese von Michaelis und Davidsohn bedeuten, daß die Anionen der Säure Trypsin die aktiven Bestandteile sind. Zur Erklärung der Labilitätszone bedarf es besonderer Hilfsannahmen.

Die folgende Tabelle (S. 354) enthält eine Übersicht über die mit der Methode der Reaktionsregulatoren bestimmten $H^{\cdot}$-Optima. Doch hängt die Lage des Optimums nicht allein vom Ferment, sondern auch vom Substrat ab; denn läßt man ein und dasselbe Ferment auf verschiedene Substanzen einwirken, so findet man, wie z. B. die folgende Zusammenstellung nach Abderhalden und Fodor[2]) für die Wirkung

---

[1]) Nach Michaelis und Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **36,** 280 (1911).

[2]) Abderhalden und Fodor, Fermentforschung **1,** 533 (1916). Siehe auch J. H. Long und M. Hull, Journ. Amer. Chem. Soc. **39,** 1051 (1917).

von Hefemazerationssaft auf einige Dipeptide lehrt, Optima bei verschiedenen p_h:

Optima der enzymatischen Aufspaltung

	p_h		p_h
Glyzyl-*l*-Leuzin	8·41; 8·50	*d*, *l*-Leuzyl-*l*-Asparaginsäure	6·76
d-Alanylglyzin	7·30; 8·13	*l*-Leuzylglyzylglyzin	7·26
d-Alanyl-*l*-Leuzin	6·76; 6·85	*l*-Leuzylpentaglyzylglyzin	6·24

Dies erfordert natürlich eine Ergänzung oder Revision der Annahme von Michaelis[1]).

Enzym	p_h-Optimum	Beobachter
Ptyalin	ca. 6	*W. E. Ringer u. van Trigt*[2])
Invertase	ca. 4·5	*Sörensen*[3]), *Michaelis u. Davidsohn*[4])
Maltase (Spaltung v. Maltose)	6·6	*Michaelis u. Rona*[5])
Maltase (Spaltung v. α-Methylglukosid)	6·2	*Rona u. Michaelis*[6])
Pepsin	1·5—2	*Sörensen*[7])
Trypsin (Spaltung v. Pepton)	8·3	*Michaelis u. Davidsohn*[8])
Trypsin (Verflüssigung v. Gelatine)	ca. 9·9	*Palitzsch u. Walbum*[9])
Bakterienprotease	7·2	*Kurt Meyer*[10])
Erepsin	8·3	*Rona u. Arnheim*[11])
Magenlipase	6·3—7	*Davidsohn*[12])
Pankreaslipase	8	*Davidsohn*[12])
Esterase des Blutes	7·8—8·5	*Rona u. Bien*[13])
Katalase des Blutes	7	*Waentig u. Steche*[14])
Katalase der Leber	ca. 7	*Sörensen*[15])
Urease	ca. 7	*van Slyke u. Zacharias*[16])

Die genannten Werte sind auch in Betracht zu ziehen, wenn es sich darum handelt, den Einfluß der Wasserstoff- und Hydroxylionen

[1]) Siehe dazu W. E. Ringer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **95**, 195 (1915); Northrop, Journ. of gen. physiol. **2**, 471 u. 595 (1920); ferner Abderhalden u. Fodor l. c. und Gyemant, Biochem. Zeitschr. **105**, 155 (1920).

[2]) W. E. Ringer u. van Trigt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **82**, 484 (1912).

[3]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131 (1909).

[4]) Michaelis u. Davidsohn, ebenda **35**, 386 (1911).

[5]) Michaelis u. Rona, ebenda **57**, 70 (1913).

[6]) Rona u. Michaelis, **58**, 148 (1913).

[7]) Sörensen, ebenda **21**, 131 u. **22**, 352 (1909), ferner Okada, Bioch. Journ. **10**, 126 (1916), Michaelis u. Mendelssohn, Bioch. Zeitschr. **65**, 1 (1914).

[8]) Michaelis u. Davidsohn, ebenda **36**, 280 (1911).

[9]) Palitzsch u. Walbum, ebenda **47**, 1 (1912).

[10]) Kurt Meyer, ebenda **32**, 274 (1911).

[11]) Rona u. Arnheim, ebenda **57**, 84 (1913).

[12]) Davidsohn, ebenda **45**, 284 (1912).

[13]) Rona u. Bien, ebenda **59**, 100 (1914).

[14]) Waentig und Steche, Zeitschr. f. physiol. Chem. **72**, 226 u. **76**, 177 (1911).

[15]) Sörensen, Bioch. Zeitschr. **21**, 131 (1909).

[16]) van Slyke u. Zacharias, Journ. of biol. chem. **19**, 181 (1914).

auf die verschiedenartigsten physiologischen Vorgänge (siehe S. 127ff. und Kap. 9) zu erklären.

Zur Kinetik der Enzymreaktionen. Gehen wir nun zu den eigentlichen reaktionskinetischen Untersuchungen der Enzymprozesse über, so ist nach dem Gesagten begreiflich, daß die quantitative Behandlung noch in den ersten Anfängen steckt. Es kann sich daher hier nur darum handeln, an einzelnen Beispielen zu zeigen, welche Faktoren in den mathematischen Ansätzen zu berücksichtigen sind, um die formale Beherrschung dieser Prozesse herbeizuführen. Im übrigen sei auf die ausführlichen Darstellungen der Enzymkinetik von Euler[1]) und Herzog[2]) verwiesen!

Enzymwirkung durch Zwischenreaktion. Es ist schon mehrmals darauf hingewiesen worden (S. 305, 316 und 318), daß die Enzymkatalysen in die Rubrik der Katalysen durch Zwischenreaktion eingeordnet werden können, daß also Produkte chemischer Bindung zwischen Enzym und Substrat angenommen werden müssen, vor allem, weil ohne das die so spezialisierten stereochemischen Einflüsse auf die Zersetzlichkeit kaum zu verstehen sind. Hinzukommt, daß sicherlich auch die Reaktionsprodukte öfter mit den Enzymen in Reaktion treten, so wie das auch schon früher (S. 305) bemerkt wurde. Dafür sprechen besonders die spezifischen Hemmungen, welche nur durch gewisse Reaktionsprodukte ausgeübt werden; so wird z. B. die Invertasewirkung auf Rohrzucker nach Armstrong[3]), V. Henri[4]) und besonders Michaelis und Menten[5]) stark durch die Fruktose, weniger stark durch die Glukose gehemmt, und ungefähr ebenso stark wie Glukose wirken auch Mannose und Glyzerin, während Milchzucker fast ohne Einfluß ist; die Hefepreßsaftwirkung wird bei der Spaltung des Glyzyl-*l*-Tyrosins nach Abderhalden und Gigon[6]) durch *l*-Tyrosin stark, durch Glykokoll nicht verzögert, u. a.

Auf Grund solcher und ähnlicher Beobachtungen ist z. B. für die Invertasewirkung öfter der Versuch gemacht worden[7]), zu einer allgemeinen Formulierung

---

[1]) Euler, Chemie der Enzyme, 2. Aufl., 1920.

[2]) R. O. Herzog in Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen, 4. Aufl. 1913.

[3]) Armstrong, Proceed. Roy. Soc. Ser. B **73**, 500, 516, 526 (1904).

[4]) V. Henri, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 194 (1901).

[5]) Michaelis u. Menten, Biochem. Zeitschr. **49**, 333 (1913). Siehe auch Euler u. Laurin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **110**, 55 (1920).

[6]) Abderhalden u. Gigon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 251 (1907).

[7]) Literatur siehe S. 351 und nächste Seite.

des zeitlichen Verlaufs der Umwandlung des Rohrzuckers zu gelangen; Michaelis und Menten kamen so zu der mit Erfolg verwendeten Gleichung:

$$K = \frac{1}{t}\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2}\right) a \ln \frac{a}{a-x} + \frac{1}{t}\left(\frac{1}{k} - \frac{1}{k_1} - \frac{1}{k_2}\right) x .$$

In dieser bedeutet a die Anfangsmenge an Rohrzucker, x ist die zur Zeit t vorhandene Menge Fruktose oder Glukose, $k = {}^1/_{60}$ die Dissoziationskonstante einer Verbindung von Invertase mit Rohrzucker, $k_1 = {}^1/_{17}$ und $k_2 = {}^1/_{11}$ die Dissoziationskonstanten der Verbindungen von Invertase mit Fruktose und Glukose. Es ist also

$$K = \frac{1}{t}(1 + 28\,a) \ln \frac{a}{a-x} + \frac{1}{t}\,32\,x.$$

Der Einfluß der Anfangskonzentration. Mit dem Vorkommen einer Bindung zwischen Enzym einerseits, Substrat und Reaktionsprodukten andererseits hängt vielleicht auch ein häufig beobachteter Einfluß der Anfangskonzentration zusammen. Variiert man nämlich bei ein und derselben Enzymmenge die Anfangskonzentration und untersucht dann nach den gleichen Zeiten den Umsatz, so zeigt sich, daß der relative Umsatz nicht für alle Anfangskonzentrationen der gleiche ist, sondern daß der relative Umsatz häufig umso kleiner ist, je größer die Anfangskonzentration; d. h. anders ausgedrückt: die Reaktionsgeschwindigkeit ist nicht, wie normal, durch eine bestimmte Konstante zu definieren, welche den Umsatz bei der Konzentration 1 bedeutet (siehe S. 293). Die folgende Tabelle enthält einige Beispiele:

Invertase[1]		Zymase[2]		Hämase[3]	
% Rohrzucker	k	% Traubenzucker	$10^4 . k$	% H_2O_2	$10^4 . k$
4·55	0·0383	5	2·44	0·003	122
9·09	0·0186	20	0·52	0·012	120
27·3	0·0035				

Der relative Umsatz ist also bei Invertase und Zymase um so kleiner, je größer die Substratkonzentration; ein ähnliches Verhalten ist in vielen anderen Fällen konstatiert worden[4]. Die Hämasekatalyse dagegen verhält sich „normal“; hier ist die Reaktionskonstante unabhängig von der Konzentration des katalysierten H_2O_2.

Öfter ist der relative Umsatz ziemlich genau umgekehrt proportional

[1] Hudson, Journ. Americ. Chem. Soc. **30,** 1160 u. 1564 (1908). Siehe auch: Henri, Zeitschr. f. physik. Chem. **39,** 194 (1902).

[2] Euler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44,** 53 (1905).

[3] Senter, Zeitschr. f. physik. Chem. **44,** 257 (1903).

[4] G. Peirce, Journ. Americ. Chem. Soc. **32,** 1517 (1910); Rona und Ebsen, Biochem. Zeitschr. **39,** 21 (1911).

der Anfangskonzentration; d. h. nichts anderes als: die in einer bestimmten Zeit umgesetzte Menge ist unabhängig von der Anfangskonzentration. Die folgende Tabelle gibt dafür zwei Beispiele:

Invertase[1]		Emulsin[2]	
% Rohrzucker	Umsatz in 60′	g Amygdalin	Umsatz in 20′
4·89	1·230 g	0·1	0·046 g
9·85	1·355 g	0·2	0·046 g
19·91	1·355 g	0·3	0·044 g
29·96	1·235 g	0·4	0·044 g
40·02	1·076 g	0·6	0·043 g

Wie diese Verhältnisse zu erklären sind, ist nicht leicht zu sagen. Der zuletzt genannten Tatsache sind wir schon einmal (S. 349) bei der Platinsolkatalyse begegnet; bei gewissen OH'-Konzentrationen verläuft auch da die H_2O_2-Zersetzung so, daß die Geschwindigkeit unabhängig von der Konzentration ist. Es wurde auch ein Erklärungsversuch von Freundlich angeführt. Bredig[3]) ist der gleichen Erscheinung auch bei der Katalyse von H_2O_2 durch Chromsäure begegnet. Es handelt sich also nicht etwa um eine spezifische Eigenschaft der Enzymkatalysen. Für die Erklärung dürften verschiedene Momente in Betracht zu ziehen sein. Wenn wir sahen, daß die Geschwindigkeit, bezogen auf die Konzentration 1, umso kleiner wird, je größer die Konzentration ist, so könnte bei diesen heterogenen Katalysen, zu denen die Enzymkatalysen doch bis zu einem gewissen Grade zu zählen sind, z. B. die Steigerung der Viskosität, die mit der Steigerung der Substratkonzentration Hand in Hand geht, in ähnlicher Weise von Einfluß sein, wie das für die Platinkatalyse früher (S. 349) konstatiert wurde. Ferner ist auch damit zu rechnen, daß sowohl das Substrat wie die Reaktionsprodukte mit den Enzymen Verbindungen eingehen, daß im speziellen von bestimmten Substratkonzentrationen ab aufwärts die Enzyme entweder durch chemische Reaktion oder durch Adsorption mit Substrat sozusagen gesättigt sind (siehe S. 164). Duclaux[4]) hat unter diesen Voraussetzungen eine Gleichung abgeleitet, welche ausdrückt, daß die Reaktionskonstanten den Anfangskonzentrationen umgekehrt propor-

---

[1]) A. J. Brown, Journ. Chem. Soc. **81,** 373 (1902). Siehe auch: Duclaux, Mikrobiologie II, 142 (1899).

[2]) Manson Auld, Journ. Chem. Soc. **93,** 1251 u. 1276 (1908). Siehe auch Armstrong, Proc. Roy. Soc. **73,** 506 (1904).

[3]) Bredig, Biochem. Zeitschr. **6,** 299 (1907).

[4]) Duclaux, Mikrobiologie Bd. 2 (1899).

tional sind. Da die Begründung der Ableitung aber sehr unsicher ist, kann hier von einer genaueren Erörterung abgesehen werden.

Autokatalytische Vorgänge. Manchmal scheint auch der Verlauf der Enzymreaktionen dadurch kompliziert, daß eines der Reaktionsprodukte irgendwie, vielleicht durch Aktivierung des Enzyms, beschleunigend wirkt. Es ist z. B. dann, wenn bei der am nächsten liegenden Verwendung der Gleichung der monomolekularen Reaktion sich ein starker Aufwärtsgang der Reaktionskonstanten herausstellte, wie z. B. bei der alkoholischen Gärung durch lebende oder abgetötete Hefe [nach Aberson[1]) und Herzog[2])] oder bei der Maltasekatalyse [nach Philoche[3])], folgende Formulierung versucht worden[4]): Das Steigen der Reaktionskonstanten rühre davon her, daß eines der entstehenden Reaktionsprodukte die Reaktion beschleunige; die Gleichung für die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion kann dann etwa die Form annehmen:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 \left(1 + k_2 \frac{x}{a}\right) a - x;$$

darin ist a die ursprüngliche aktive Masse der reagierenden Substanz, x die umgewandelte Menge, also $a - x$ die in einem bestimmten Momente noch vorhandene reagierende Menge, und $\frac{x}{a}$ der dann umgewandelte Anteil; k_1 ist die Geschwindigkeitskonstante der katalysierten Reaktion in deren Anfang, k_2 eine weitere Konstante. Durch Integration erhält man:

$$k_1 (1 + k_2) = \frac{1}{t}\left[\log \frac{a}{a - x} + \log\left(1 + k_2 \frac{x}{a}\right)\right].$$

Ist $k_2 = 1$, so geht die Gleichung über in:

$$2 k_1 = \frac{1}{t} \log \frac{a + x}{a - x}.$$

Dies sind die Gleichungen der sogenannten „Autokatalyse“ [Wilhelm Ostwald[5])], nach denen sehr viele Reaktionen verlaufen. Von Autokatalyse spricht man deshalb, weil durch den Ablauf der Reaktion die Bedingungen für weitere Beschleunigung, für eine Selbst-

---

[1]) Aberson, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **22**, 78 (1903).

[2]) R. O. Herzog, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **37**, 149 (1902); auch Euler, ebenda **45**, 420 (1905).

[3]) Philoche, Journ. chim. phys. **6**, 213 u. 355 (1908).

[4]) Siehe V. Henri, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 194 (1902).

[5]) Wilhelm Ostwald, Lehrbuch d. allgemeinen Chemie II (2) 264.

beschleunigung geschaffen werden. Diesen Gleichungen der Autokatalyse, bzw. ihrer zweiten Form passen sich nun, wenigstens unter gewissen Bedingungen, die eben genannten Enzymvorgänge recht gut an. Ein Beispiel dafür enthält die folgende Tabelle nach den Versuchen von Aberson[1]):

t	Drehungswinkel	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a+x}{a-x}$
0	34·1	—	—
31	33·0	45·9	90·0
91	30·9	47·0	90·0
125	29·7	48·0	90·0
213	26·7	50·6	90·0
306	23·5	51·2	91·0
393	20·9	54·1	90·0
514	17·7	55·4	90·3

Man sieht, wie die Konstanten, die nach der Gleichung der monomolekularen Reaktion berechnet sind, stark ansteigen, während die Gleichung der Autokatalyse sich den Versuchsergebnissen vortrefflich anschließt. Eine theoretische Bedeutung kann jedoch dieser Übereinstimmung bisher nicht beigemessen werden; es handelt sich um ein rein empirisches Resultat.

Der Einfluß der Fermentkonzentration und die Schützsche Regel. Auch zahlreiche andere Formulierungen sind in speziellen Fällen mit Erfolg probiert worden; da sie jedoch zur Erklärung des Reaktionsverlaufes bisher kaum beigetragen haben, so soll hier auf ihre Wiedergabe verzichtet werden. Nur die kinetische Gleichung für eine Reaktion soll noch kurz besprochen werden, nämlich die Gleichung der Pepsinkatalyse, die im Anschluß an die bekannte und viel diskutierte Schützsche Regel[2]) entwickelt worden ist. Die Regel lautet: die in gleichen Zeiten durch Pepsin verdauten Eiweißmengen verhalten sich wie die Quadratwurzeln aus den Pepsinmengen, und die von gleichen Pepsinmengen verdauten Eiweißmengen verhalten sich wie die Quadratwurzeln aus den Zeiten. Man kann also für die verdauten Eiweißmengen setzen:

$$x = k\sqrt{t\,.\,P}.$$

Die Regel von Schütz ist des öfteren bestätigt worden[3]), und

---

1) Zitiert nach Euler, Ergebnisse der Physiologie **9,** 308 (1910).

2) E. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **9,** 577 (1887).

3) Siehe z. B. J. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30,** 1 (1900); E. Schütz u. Huppert, Pflügers Arch. **80,** 470 (1900); R. O. Herzog u. Margolis, Zeitsch. f. physiol. Chem. **60,** 298 (1909).

tional sind. Da die Begründung der Ableitung aber sehr unsicher ist, kann hier von einer genaueren Erörterung abgesehen werden.

Autokatalytische Vorgänge. Manchmal scheint auch der Verlauf der Enzymreaktionen dadurch kompliziert, daß eines der Reaktionsprodukte irgendwie, vielleicht durch Aktivierung des Enzyms, beschleunigend wirkt. Es ist z. B. dann, wenn bei der am nächsten liegenden Verwendung der Gleichung der monomolekularen Reaktion sich ein starker Aufwärtsgang der Reaktionskonstanten herausstellte, wie z. B. bei der alkoholischen Gärung durch lebende oder abgetötete Hefe [nach Aberson[1]) und Herzog[2])] oder bei der Maltasekatalyse [nach Philoche[3])], folgende Formulierung versucht worden[4]): Das Steigen der Reaktionskonstanten rühre davon her, daß eines der entstehenden Reaktionsprodukte die Reaktion beschleunige; die Gleichung für die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion kann dann etwa die Form annehmen:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 \left(1 + k_2 \frac{x}{a}\right) a - x;$$

darin ist a die ursprüngliche aktive Masse der reagierenden Substanz, x die umgewandelte Menge, also $a - x$ die in einem bestimmten Momente noch vorhandene reagierende Menge, und $\frac{x}{a}$ der dann umgewandelte Anteil; k_1 ist die Geschwindigkeitskonstante der katalysierten Reaktion in deren Anfang, k_2 eine weitere Konstante. Durch Integration erhält man:

$$k_1 (1 + k_2) = \frac{1}{t}\left[\log \frac{a}{a-x} + \log\left(1 + k_2 \frac{x}{a}\right)\right].$$

Ist $k_2 = 1$, so geht die Gleichung über in:

$$2 k_1 = \frac{1}{t} \log \frac{a+x}{a-x}.$$

Dies sind die Gleichungen der sogenannten „Autokatalyse“ [Wilhelm Ostwald[5])], nach denen sehr viele Reaktionen verlaufen. Von Autokatalyse spricht man deshalb, weil durch den Ablauf der Reaktion die Bedingungen für weitere Beschleunigung, für eine Selbst-

---

1) Aberson, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **22**, 78 (1903).

2) R. O. Herzog, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **37**, 149 (1902); auch Euler, ebenda **45**, 420 (1905).

3) Philoche, Journ. chim. phys. **6**, 213 u. 355 (1908).

4) Siehe V. Henri, Zeitschr. f. physik. Chem. **39**, 194 (1902).

5) Wilhelm Ostwald, Lehrbuch d. allgemeinen Chemie II (2) 264.

beschleunigung geschaffen werden. Diesen Gleichungen der Autokatalyse, bzw. ihrer zweiten Form passen sich nun, wenigstens unter gewissen Bedingungen, die eben genannten Enzymvorgänge recht gut an. Ein Beispiel dafür enthält die folgende Tabelle nach den Versuchen von Aberson[1]):

t	Drehungswinkel	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a+x}{a-x}$
0	34·1	—	—
31	33·0	45·9	90·0
91	30·9	47·0	90·0
125	29·7	48·0	90·0
213	26·7	50·6	90·0
306	23·5	51·2	91·0
393	20·9	54·1	90·0
514	17·7	55·4	90·3

Man sieht, wie die Konstanten, die nach der Gleichung der monomolekularen Reaktion berechnet sind, stark ansteigen, während die Gleichung der Autokatalyse sich den Versuchsergebnissen vortrefflich anschließt. Eine theoretische Bedeutung kann jedoch dieser Übereinstimmung bisher nicht beigemessen werden; es handelt sich um ein rein empirisches Resultat.

Der Einfluß der Fermentkonzentration und die Schützsche Regel. Auch zahlreiche andere Formulierungen sind in speziellen Fällen mit Erfolg probiert worden; da sie jedoch zur Erklärung des Reaktionsverlaufes bisher kaum beigetragen haben, so soll hier auf ihre Wiedergabe verzichtet werden. Nur die kinetische Gleichung für eine Reaktion soll noch kurz besprochen werden, nämlich die Gleichung der Pepsinkatalyse, die im Anschluß an die bekannte und viel diskutierte Schützsche Regel[2]) entwickelt worden ist. Die Regel lautet: die in gleichen Zeiten durch Pepsin verdauten Eiweißmengen verhalten sich wie die Quadratwurzeln aus den Pepsinmengen, und die von gleichen Pepsinmengen verdauten Eiweißmengen verhalten sich wie die Quadratwurzeln aus den Zeiten. Man kann also für die verdauten Eiweißmengen setzen:

$$x = k\sqrt{t \,.\, P}.$$

Die Regel von Schütz ist des öfteren bestätigt worden[3]), und

---

[1]) Zitiert nach Euler, Ergebnisse der Physiologie **9**, 308 (1910).

[2]) E. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **9**, 577 (1887).

[3]) Siehe z. B. J. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 1 (1900); E. Schütz u. Huppert, Pflügers Arch. **80**, 470 (1900); R. O. Herzog u. Margolis, Zeitsch. f. physiol. Chem. **60**, 298 (1909).

ebenso oft ist ihr widersprochen. Jedenfalls gilt sie aber für den Anfang der Pepsinwirkung auf gelöstes Eiweiß. Nach Arrhenius[1]) kann man nun zu dieser selben Gleichung der Schützschen Regel auch auf Grund der Annahme folgender Bedingungen für die Reaktionsgeschwindigkeit gelangen: die Geschwindigkeit sei erstens proportional der Pepsinkonzentration P, zweitens proportional der jeweils vorhandenen Eiweißmenge $a - x$ und drittens umgekehrt proportional der umgewandelten Menge x, da in der Tat die Verdauungsprodukte, wohl durch teilweise Bindung des freien Pepsins, hemmend wirken. Es gilt also:

$$\frac{dx}{dt} = kP\frac{a-x}{x};$$

durch Integration erhält man dann:

$$k = \frac{1}{Pt}\left(a \ln \frac{a}{a-x} - x\right). \qquad (1)$$

Die Schützsche Regel gilt nun, wie gesagt, vor allem im Anfang der Verdauung, wenn also $a - x$ stark über x überwiegt; man kann dann $a - x =$ konst. setzen, und die Geschwindigkeitsgleichung geht über in:

$$\frac{dx}{dt} = kP\frac{1}{x};$$

das zugehörige Integral ist:

$$k = \frac{x}{\sqrt{Pt}}.$$

Das ist aber nichts anderes, als die Schützsche Regel.

Zur Illustrierung der Verwendbarkeit dieser Gleichungen diene die folgende Tabelle nach einem Versuch von J. Schütz[2]); darin stehen unter $10^4 . x$ Werte für die von den verschiedenen Pepsinmengen P nach ein und derselben Zeit verdauten Eiweißmengen, unter $10^4 \cdot x$ (Schütz) diese Mengen, nach der Schützschen Regel berechnet, und unter $10^4 \cdot x$ (Arrhennius) die nach der Arrheniusschen Gleichung (1) berechneten Mengen:

P	$10^4 \cdot x$	$10^4 \cdot x$ (Schütz)	$10^4 \cdot x$ (Arrhenius)
1	212	213	231
4	471	426	444
9	652	639	651
16	799	852	793
25	935	1065	935
36	1031	1278	1059

[1]) Arrhenius, Meddel. k. Vetensk., Nobelinstitut 1 (1908).

[2]) Zitiert nach R. O. Herzog in Oppenheimer, die Fermente und ihre Wirkungen 3. Aufl. S. 242.

Es ist ersichtlich, daß die allgemeine Gleichung von Arrhenius sich besser den Versuchsergebnissen anschließt, als die Gleichung von Schütz[1]).

In zahlreichen anderen Fällen hat man gefunden, daß die Geschwindigkeit des Umsatzes der Fermentkonzentration einfach proportional ist, daß also die Produkte aus Fermentkonzentration und Zeiten gleichen Umsatzes konstant sind. Diese einfachste Art des Verlaufs, die wir auch bei den Katalysen im homogenen System im allgemeinen vorfanden, wie z. B. bei der katalytischen Inversion des Rohrzuckers durch $H^{\cdot}$ (S. 295) oder bei der Katalyse des H_2O_2 durch J' (S. 329), und die auch für die heterogene Katalyse des H_2O_2 an Platinblech galt (S. 342), ist u. a. für die Betätigungen von Invertase, Maltase, Trypsin, Erepsin, Emulsin, Esterase, Katalase festgestellt.

Die Enzymreaktionen als Adsorptionskatalysen. Nun gilt die Schützsche Regel aber auch für die Katalysen in heterogenen Systemen mit anorganischen Katalysatoren wie Blutkohle, und das führt dazu, noch einmal daran zu erinnern, daß wir es ja auch bei den Enzymlösungen mit mikroheterogenen Systemen zu tun haben, und daß danach die Reaktionskinetik der enzymatischen Vorgänge auch unter einem ganz anderen Gesichtspunkt betrachtet werden kann, als dem bisher bevorzugten des Ablaufs von Reaktionen in homogenen Systemen. Um mit dem zuletzt Erwähnten zu beginnen: bei der früher (s. S. 342) erörterten adsorptionskatalytischen Oxydation von Phenylthioharnstoff an Blutkohle nach Freundlich und Bjercke ist die Geschwindigkeit proportional der katalysierenden Kohlemenge und umgekehrt proportional der umgewandelten Menge Phenylthioharnstoff, also gerade so, wie in der Arrheniusschen Gleichung S. 360, deren Integration zu dem Ausdruck der Schützschen Regel führt. Die Umwandlungsprodukte wirken aber natürlich hier nicht dadurch hemmend, daß sie eine chemische Verbindung mit dem Katalysator eingehen, sondern, wie wir sahen, dadurch, daß sie an der Katalysatoroberfläche durch Adsorption haften bleiben und das Hinzudiffundieren von Sauerstoff verzögern.

Man kann aber ganz allgemein sagen, daß man bei den Versuchen, den komplizierten Ablauf der Enzymvorgänge durch reaktionskinetische Ansätze zu bezwingen und mathematisch zu formulieren, dazu hingeleitet wird, es mit der Annahme von Vorgängen im heterogenen

---

[1]) Siehe auch Bayliss, Arch. des sciences Biol. 11 Suppl. 261. Petersburg 1904.

System zu versuchen. So führen z. B. Waentig und Steche[1]) für die Auffassung der H_2O_2-Zersetzung durch Katalase als einer heterogenen Katalyse folgende Momente an: Berechnet man den Reaktionsablauf nach der Gleichung der monomolekularen Reaktion, so findet man in unregelmäßiger Weise bald einen befriedigenden Anschluß an die Gleichung, bald Gang der Reaktionskonstanten aufwärts, bald Gang abwärts. Nach Waentig und Steche kann dies so erklärt werden, daß im Gang aufwärts sich eine Adsorption des H_2O_2 an die Enzymoberfläche äußert, welche relativ um so stärker wird, je weiter die Reaktion fortschreitet, d. h. je geringer die H_2O_2-Konzentration in der Lösung wird; der Abwärtsgang der Konstanten soll dadurch zustandekommen, daß das Reaktionsprodukt O_2 hemmend wirkt, wahrscheinlich dadurch, daß es ebenfalls an die Enzymoberfläche adsorbiert wird und dabei das H_2O_2 mehr oder weniger verdrängt. Der Reaktionsablauf wird dann scheinbar befriedigend durch die Gleichung der monomolekularen Reaktion dargestellt, wenn die beiden Adsorptionseinflüsse sich gegenseitig kompensieren. Die Unregelmäßigkeiten rühren u. a. davon her, daß der sich bildende Sauerstoff mehr oder weniger stark in Gasbläschen entweicht. Denn der Reaktionsverlauf mit zunehmender Geschwindigkeit wird vorherrschend, wenn man durch Schütteln, vor allem aber wenn man durch Erwärmen der O_2-Fixierung entgegenarbeitet. Der Adsorptionsdeutung entspricht ferner, daß Einleiten von Stickstoff gerade so verzögernd wirkt, wie Einleiten von Sauerstoff; es wird dann eben Stickstoff statt Sauerstoff an der Grenzfläche angesammelt. Weiter kann auch der niedrige Temperaturkoeffizient von ungefähr 1·5, welcher demjenigen der Diffusionsgeschwindigkeit nahe kommt, dafür angeführt werden, daß eine heterogene Katalyse vorliegt. Ähnliche Argumente benutzen Abderhalden und Fodor[2]), um ihre Auffassung der Dipeptidspaltung durch ein Hefeenzym als Adsorptionskatalyse zu begründen. Vollends haben wir es mit Katalysen im heterogenen System zu tun, wenn, wie in den Versuchen von Dietz mit Pankreaslipase (S. 309) oder in denen von Bourquelot und Bridel mit Emulsin (S. 320), die Enzyme in ihrem Substrat unlöslich sind und dennoch wirken.

---

[1]) Waentig u. Steche, Zeitschr. physiolog. Chemie **79**, 446 (1912). Siehe ferner Senter, Zeitschr. physik. Chemie **44**, 257 (1903) u. **51**, 673 (1905); Zeitschr. physiolog. Chem. **74**, 101 (1911); Euler, Hofmeisters Beitr. **7**, 1 (1905); Sand, Zeitschr. physik. Chem. **51**, 641 (1905).

[2]) Abderhalden u. Fodor, Fermentforschung **2**, 211 u. 225 (1919).

Es gibt aber auch noch andersartige Erscheinungen, die dafür sprechen, daß die Enzyme als disperse Phase wirken, nämlich vor allem gewisse Beobachtungen, über Enzymvergiftungen durch oberflächenaktive Verbindungen. O. Warburg[1]) hat in der früher (S. 347) angeführten Untersuchung über die Verbrennung der Oxalsäure an Blutkohle u. a. gezeigt, daß der Vorgang durch oberflächenaktive und von Kohle gut adsorbierbare Verbindungen wie die Urethane gehemmt werden kann und zwar durch um so kleinere molare Konzentrationen, je größer die Oberflächenaktivität ist. Entsprechend fand Meyerhof[2]), daß ebenso eine anorganische Katalyse im mikroheterogenen System, nämlich die Katalyse von H_2O_2 mit Platinsol, durch Alkohole, Ketone, Urethane nach Maß ihrer Oberflächenaktivität, also auch entsprechend der Traubeschen Regel (S. 168) verlangsamt wird und zwar in reversibler Weise, und ohne daß sich ultramikroskopisch eine Verminderung der Zahl der Platinteilchen, also eine Verminderung der aktiven Oberfläche nachweisen läßt. Weiter führte aber Meyerhof[3]) auch den hier für uns wesentlichen Nachweis, daß auch Lösungen von Invertase sich gerade so verhalten. Wir werden diese Untersuchungen später bei der Darlegung der Theorie der Narkose (s. Kap. 8) noch genauer zu besprechen haben. Eine andere Fermentvergiftung, die jedenfalls als Folge einer Adsorption an die Katalysatoroberfläche anzusehen ist, ist die Vergiftung von Urease aus Sojabohnen mit Saponin nach Bayliss[4]). Die Wirkung dieses Ferments, welches Harnstoff in Ammoniumkarbonat überführt, ist bequem durch Leitfähigkeitsmessungen zu verfolgen, und es zeigte sich, daß durch Zusatz des stark oberflächenaktiven Saponins die Zersetzung stark gehemmt werden kann, wobei der Temperaturkoeffizient dieser Hemmung gerade so negativ ist, wie die Adsorption durch negative Temperaturkoeffizienten ausgezeichnet ist (s. S. 165).

---

1) O. Warburg, Pflügers Arch. **155**, 547 (1914).
2) Meyerhof, ebenda **157**, 307 (1914).
3) Meyerhof, ebenda **157**, 251 (1914).
4) Bayliss, Arch. néerland. de physiol. **2**, 621 (1918).

Siebentes Kapitel.

Die osmotischen Eigenschaften und die Permeabilität der Zellen und Gewebe.

Die physikalische Chemie der Zellen und Gewebe, welche heute ein so weites Wissens- und Forschungsgebiet darstellt, ist im Verlauf von etwa drei Jahrzehnten wesentlich dadurch entstanden, daß die großen Erfolge der jungen physikalischen Chemie dazu verlockten, sie im selben Maß für die Erforschung der lebenden Substanzen zu Hilfe zu ziehen wie die Physik und die Chemie, die zwar bis dahin durch die Hände großer Forschernaturen die Physiologie zu einer ansehnlichen Höhe geführt hatten, aber gerade Ende der 80er Jahre für weitere Fortschritte zu versagen schienen; und in auffallenderer Weise, als es bei den schon auf eine Jahrhunderte alte Geschichte zurückblickenden Wissenschaften der Physik und Chemie je der Fall war, wurden nun ganz systematisch möglichst viele der neuen physikalisch-chemischen Ergebnisse auf die physiologischen Probleme angewendet; die Theorie der Lösungen regte das Studium der osmotischen Eigenschaften der Zellen und Gewebe an, durch die Lehre von der elektrolytischen Dissoziation wurde die Frage nach den physiologischen Ionenwirkungen aufgeworfen, die engen Beziehungen zwischen Kolloiden und Ionen ließen daran denken, auch die physiologischen Ionenwirkungen als Wirkungen auf die Biokolloide auszudeuten, und die Gesetze der Reaktionskinetik und speziell der Enzymkinetik suchte man in den Stoffwechselerscheinungen wiederzuerkennen. Wenn wir uns nun an diese angewandte physikalische Chemie heranbegeben, so werden wir also den gleichen Themen begegnen, die schon im ersten Teil anklangen, nur sozusagen auf anderen Instrumenten und in anderer Lage gespielt; es wird sich aber zeigen, daß sich auch noch neue Themen aus den alten schon angegebenen herausentwickeln. —

Über die kryoskopische Messung des osmotischen Drucks von Zellen. Wir haben im ersten Kapitel erfahren, daß die bequemste Methode, den osmotischen Druck einer Lösung zu messen, die Bestimmung ihres Gefrierpunktes ist. Wenn man also das Protoplasma zunächst einmal

als einfache Lösung ansieht, so wird man auch hier die kryoskopische Methode anzuwenden versuchen. Das kann etwa in Anpassung an das gewöhnliche Verfahren so geschehen, daß man die Zellen eines Organs mit einer Buchnerpresse ausquetscht und den Saft untersucht.

Aber abgesehen davon, daß jeder Organsaft nicht bloß Zellinhalt, sondern ein Gemisch von Zellinhalt und mehr oder weniger Blut oder Gewebsflüssigkeit darstellt, verursacht auch die Zermalmung der Zellen, die Zerstörung ihrer Innenstruktur chemische Veränderungen, welche natürlich mit Änderungen ihres osmotischen Druckes verbunden sind. Urano[1]) hat z. B. festgestellt, daß der Preßsaft von Froschmuskeln bei etwa — 0·62°, das zugehörige Blutplasma bei — 0·44° gefriert. Es ist wenig wahrscheinlich, daß eine derartige große osmotische Druckdifferenz normalerweise vorhanden ist, jedenfalls reagiert der Muskelpreßsaft sauer und äußert schon damit die bei der Zerquetschung eingetretenen chemischen Veränderungen[2]). Man hat weiter daran gedacht, den osmotischen Druck der Zellen in der Weise festzustellen, daß man einfach die ganzen Organe gefrieren läßt, und daß man den Gefrierpunkt etwa thermoelektrisch mit einer eingestochenen Thermonadel bestimmt. Aber gegen diese Methode lassen sich dieselben Einwände geltend machen, wie gegen die vorige. Man hätte es wiederum nicht bloß mit Protoplasma, sondern auch mit den extrazellularen Flüssigkeiten zu tun, und auch die Zerstörung der Struktur wäre damit leicht gegeben. Wenn man z. B. Blut mehrfach gefrieren läßt und wieder auftaut, so wird es allmählich lackfarben, die Zellen, die beim Auftauen der Eisstückchen mit dem reinen Schmelzwasser in Berührung kommen, gehen aus Ursachen, von denen später noch die Rede sein wird, zugrunde, sie lösen sich auf. Endlich haften an dieser Methode aber noch besondere Fehler, die gerade mit der Existenz der normalen Struktur, mit der Existenz vieler kleiner, gegenseitig abgeschlossener Flüssigkeitsräume, aus denen ein Organ sich zusammensetzt, verknüpft sind. Erstens ist es nämlich aus Gründen, die im folgenden ersichtlich werden, schwierig, den Gefrierpunkt von Lösungen, die in kapillare Räume eingeschlossen sind, genau zu bestimmen; Sabbatani[3]), der Messungen des osmotischen Druckes mit der Gefrier-

[1]) Urano, Zeitschr. f. Biol. N. F. **32**, 212 (1908).

[2]) Noch weniger genau ist die Bestimmung des Gefrierpunktes an dem durch Kochen der Organe gewonnenen Saft [Fredericq, Bull. de l'Acad. Roy. de Belg. 1902 u. Arch. internat. de Physiol. **2**, 127 (1904)]. Immerhin ist auch diese, wie die übrigen hier beschriebenen Methoden in manchen Fällen bei genügender Kritik zu brauchen.

[3]) Sabbatani, Journ. de physiol. et de pathol. génér. **3**, 939 (1902).

methode an ganzen Organen ausgeführt hat, findet Schwankungen in den Δ-Werten von 4—5 Zentigraden, die sicherlich zum Teil davon abhängig sind. Solche Schwankungen bedeuten aber immerhin Fehler von über $^1/_2$ Atmosphäre, die nicht in jedem Fall zu vernachlässigen sind. Zweitens spielt bei der Erstarrung das Kaliber der Kapillaren eine Rolle, insofern als je nach dessen Dimension das Gefrieren leichter oder schwerer eintritt. Bei der Verschiedenheit der Größe der mit Flüssigkeit gefüllten Räume in einem Organ würde man daher nie sicher sein, was eigentlich gefriert, ob die Flüssigkeit in den kapillaren Räumen der Zellen oder bloß die Flüssigkeit in den Interzellularräumen. Aus diesen verschiedenen Gründen ist auch die zweite Methode für die Druckbestimmung nicht einwandfrei. Dennoch verlohnt es sich, sie vor der Erörterung der brauchbarsten Methoden zur Messung des osmotischen Zelldruckes doch noch etwas eingehender zu behandeln, weil die Ursachen ihrer Minderwertigkeit zugleich ein spezielles biologisches Interesse haben.

Unterkühlungen von Geweben. Wenn man Froschmuskeln oder sonst irgendwelche Muskulatur langsam abkühlt, so kann man leicht auf Temperaturen von — 10° und tiefer, selbst eventuell auf — 18° kommen, ohne daß die Muskeln gefrieren; erst wenn man eine gewisse variable Temperaturgrenze überschritten hat, erst dann tritt plötzlich die Erstarrung ein, und die Temperatur steigt zum Gefrierpunkt des Organs, der wenige Zehntelgrade unter 0° gelegen ist, an. Es tritt also eine Unterkühlung auf, wie sie auch fast jedesmal beim Gefrieren wässeriger Lösungen im Beckmannschen Apparat zur Beobachtung kommt: nur ist die Unterkühlung hier bei den Muskeln sehr viel stärker (Kodis)[1]. Etwas ähnliches beobachtet man bei allen vielzelligen Gebilden, man beobachtet es an beliebigen herausgeschnittenen Organen ebensogut wie an der Muskulatur (Sabbatani)[2], man beobachtet es auch an ganzen Organismen, wie z. B. den Insekten

	Unterkühlung-punkt	Gefrierpunkt
Kartoffelknolle	— 2·8° bis — 5·6°	— 1·0° bis — 1·6°
Apfel und Birne	— 2·1 „ — 5·2	— 1·4 „ — 1·9
Weintraube	— 6·8 „ — 7·8	— 3·1°
Laubblätter von Phaseolus vulgaris	— 5·3 „ — 6·3	— 0·8 bis — 1·1

[1]) Kodis, Zentralbl. f. Physiol. **12**, 593 (1898).

[2]) Sabbatani, Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1902.

(Bachmetjew)[1]) oder den Pflanzen. Wie weit Pflanzenteile z. B. sich unterkühlen, ehe sie gefrieren, das zeigt die umstehende Tabelle nach Versuchen von Müller-Thurgau[2]).

Es fragt sich, wie diese starken Unterkühlungen zustande kommen. Da sie nicht wesensverschieden sind von den bekannten schwachen Unterkühlungen bei Lösungen, so wollen wir deren Entstehen zuerst erörtern.

Unterkühlungen von Lösungen. Die Unterkühlungen gehören ganz allgemein in das Gebiet der „Überschreitungserscheinungen". Überschritten, bzw. unterschritten wird bei diesen Erscheinungen diejenige Temperatur, bei welcher gewöhnlich ein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Aggregatzuständen oder Phasen eines Körpers besteht. Kühlt man z. B. Wasser unter die Temperatur von 0° ab, ohne daß man es zur Ausscheidung von Eis kommen läßt, so überschreitet man die Temperatur, in der die flüssige und die feste Phase des Wassers für gewöhnlich im Gleichgewicht sind, man erhält eine Unterkühlung. Oder kühlt man eine erwärmte 33%ige Lösung von Kaliumnitrat bis auf + 15° ab, so überschreitet man die Temperatur, bei der die 33%ige Lösung mit der festen Phase von Kaliumnitrat im Gleichgewicht ist, und erhält, da bei 15° mit der festen Phase eine nur 26%ige Lösung im Gleichgewicht ist, eine Übersättigung. Man kann den Gleichgewichtspunkt nicht beliebig weit überschreiten, sondern geht man vom Überschreitungspunkt an über ein gewisses Temperaturintervall hinaus, so bildet sich auf jeden Fall die zweite Phase; man gelangt dann also in ein neues Temperaturgebiet, in dem der Zustand der unterkühlten, übersättigten oder überhitzten Phase labil ist. Den der Labilität vorausgehenden Zustand bezeichnet Wilhelm Ostwald[3]) als den metastabilen. Man kann den metastabilen Zustand jederzeit in den stabilen überführen, wenn man eine Spur der zweiten Phase mit der vorhandenen in Berührung bringt. Wenn man z. B. eine Spur[4]) festes Kaliumnitrat in die übersättigte Lösung von 15° hineinwirft, so fällt Salz aus, bis der stabile Zustand erreicht ist, bis also die Lösung bloß noch 26%ig ist, oder wenn man ein Kriställchen Eis in unterkühltes Wasser

---

[1]) Bachmetjew, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie **66**, 521 (1899); **67**, 529 (1900). Experim. entomol. Studien **1** (1901).

[2]) Müller-Thurgau, Landwirtschaftl. Jahrbücher **15**, 490 (1886).

[3]) W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **22**, 302 (1897).

[4]) Über die Begrenztheit der Größenordnung der „Keime", mit denen man eine wirksame „Impfung" der übersättigten Lösungen erzielen kann, siehe W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **22**, 289 (1897).

fallen läßt, so gefriert das Wasser, und zwar so lange, bis die frei werdende latente Schmelzwärme die Temperatur des unterkühlten Wassers auf 0° hinaufgetrieben hat; dann erst bleiben Eis und Wasser nebeneinander in Ruhe; denn erst jetzt ist ein stabiler Zustand, ein Gleichgewichtszustand erreicht. Man erhält also nach der „Impfung" eine umso reichlichere Eisausscheidung, je tiefer die Unterkühlung war, weil bei starker Unterkühlung erst größere Mengen Eis die zur Erwärmung auf 0° notwendige Schmelzwärme zu liefern vermögen.

Diese Verhältnisse sind bemerkenswert, weil ihrethalben bestimmte Anforderungen an die Ausführung von Gefrierpunktsbestimmungen von Lösungen zu stellen sind, die schon einmal (S. 25) kurz erwähnt wurden. Nämlich, wenn es bei Lösungen infolge einer starken Unterkühlung zu reichlicher Ausscheidung von Eis kommt, so bedeutet das gleichzeitig eine starke Konzentrierung der Lösung, da ja reines Lösungsmittel ausfriert, und wenn schließlich die Eisbildung zum Stillstand kommt, dann geschieht es nicht bei derjenigen Temperatur, bei welcher die unveränderte Lösung mit Eis im Gleichgewicht sein würde, sondern bei der niedrigeren, die dem während des Erstarrens höher gewordenen Konzentrationsgrad der Lösung entspricht. Wird beispielsweise eine 1%ige Kochsalzlösung, deren Gefrierpunkt eigentlich bei — 0·6° liegt, um 10° unterkühlt, gibt also jeder ccm 10 Kalorien ab, so muß von jedem ccm $^1/_8$ sich in Eis verwandeln, um die Unterkühlung, die Kalorienabgabe rückgängig zu machen, da die Schmelzwärme des Eises 80 Kal. beträgt; die Lösung wird auf $^7/_8$ konzentriert, aus einer 1%igen wird eine 1·143%ige mit einem entsprechend niedrigeren Gefrierpunkt. Man soll deswegen, wenn man mit Hilfe der Gefriermethode den osmotischen Druck messen will, Unterkühlungen vermeiden und darum einerseits das Gefriergemisch, in das der Gefrierzylinder eingestellt wird, bei einer Temperatur halten, welche nur wenige Zehntelgrade unter dem Gefrierpunkt der zu messenden Lösung liegt, andererseits womöglich die Unterkühlung durch Impfen mit einem kleinen Eiskristall aufheben. Andernfalls findet man zu hohe Werte für den osmotischen Druck. Das ist z. B. der Fall, wenn man, wie das vorher besprochen wurde, den osmotischen Druck ganzer Organe mit Hilfe der Gefriermethode bestimmen will. Die starken Unterkühlungen, die dort vorkommen, führen zu beträchtlicher Eisabscheidung, zu beträchtlicher Konzentrierung der Organlösungen, also zu zu hohen osmotischen Druckwerten.

Durch weitgehendes Abkühlen einer Lösung gelangt man, wie gesagt, vom metastabilen zum labilen Zustand der Phase, aus welcher sich auch ohne Impfung die zweite Phase abscheidet. Die Grenze zwischen den beiden Zuständen ist nicht durch eine ganz bestimmte Temperatur fixiert, sondern sie ist verschieblich. Aus einer 25%igen Lösung von wasserfreiem Natriumsulfat kristallisiert z. B. das Salz bald bei — 10·4°, bald erst bei — 11·5° aus (de Coppet)[1]). Oder wenn wir hier einige von den Erfahrungen an organisierten Gebilden heranziehen, die vor

[1]) de Coppet, Bull. Soc. Chim. **17**, 146 (1872).

allem zur ungünstigen Kritik über die Anwendbarkeit der Gefriermethode zur Untersuchung ihres osmotischen Druckes Anlaß geben, so beobachtet man z. B., daß ein und derselbe Pflanzenteil einmal bei — 1°, ein anderes Mal bei — 3° gefriert, oder daß eine Schmetterlingsspezies (Vanessa atalanta) bald bei — 2·1°, bald erst bei — 12·9° zu gefrieren beginnt (Bachmetjew)[1]. — Es fragt sich, was für Gründe eigentlich für die Verschiebung der Grenze zwischen Labilität und Metastabilität maßgebend sind. Halten wir zunächst daran fest, daß der Beginn des labilen Zustandes einer unterkühlten Lösung an ein ganz bestimmtes Verhältnis von Temperatur zu Konzentration geknüpft sein mag. Dann kann bei einer und derselben Lösung der labile Zustand dennoch wenigstens scheinbar bei wechselnden Temperaturen beginnen, erstens weil die Lösung sich nicht gleichmäßig abkühlt, sondern einzelne Teile kälter sein können als diejenigen, deren Temperatur das Thermometer gerade angibt; zweitens weil die Konzentration nicht überall in der Lösung die gleiche zu sein braucht, sondern weil es vorkommen kann, daß einmal an einer Stelle durch lokale Verdampfung die Konzentration so gesteigert wird, daß der labile Zustand erreicht wird, während in einem anderen Versuch die zufällige Verdampfung fehlt, so daß die gesamte Lösung diesmal noch weiter abgekühlt werden kann; drittens kann es vorkommen, daß die Konzentration an einer Stelle dadurch eine Zunahme erfährt, daß sich an einem suspendierten Partikel, einem hereingefallenen Staubkörnchen, durch Adsorption die Lösung verdichtet und in den labilen Zustand gerät[2]. Viertens tritt das Gefrieren nach der Unterkühlung verschieden leicht ein, je nachdem die Lösung während der Abkühlung ruhig gehalten oder bewegt wird; denn Erschütterungen befördern das Gefrieren[3]. Ferner ist öfter behauptet worden, daß die Geschwindigkeit der Abkühlung von großer Bedeutung wäre, meistens sei die Unterkühlung umso größer, je kleiner die Abkühlungsgeschwindigkeit; für die biologische Bedeutung dieses Zusammenhanges ist namentlich Bachmetjew auf Grund seiner Untersuchungen über das Gefrieren von Schmetterlingen (l. c.) eingetreten. Indessen wird die Bedeutung der Abkühlungsgeschwindigkeit für das Erstarren reiner Stoffe und Lösungen von Füchtbauer[4], für das Gefrieren von Pflanzenteilen von Voigt-

---

[1] Bachmetjew, Experiment. entomol. Unters. **1**, 92 (1901).

[2] Siehe über diese verschiedenen Möglichkeiten: Ostwald, Lehrb. d. allgem. Chemie **2**, 2, 769—777 (2. Aufl.)

[3] Jaffé, Zeitschr. f. physik. Chem. **43**, 575 (1903); Mez, Flora **94**, Heft 1 (1905).

[4] Füchtbauer, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 558 (1904).

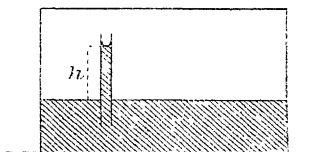
länder[1]) bestritten. Unbezweifelt ist dagegen der Einfluß kapillarer Verteilung der Flüssigkeiten auf ihr Gefrieren, und da in den Organismen die kapillare Aufteilung eine große Rolle spielt, so ist dieser Einfluß auch von besonderem Interesse.

Unterkühlung, Gefrierpunkt und Kapillarität. Die Verzögerung des Gefrierens durch Einschluß in kleine Räume ist oft beobachtet worden: so wird z. B. angegeben, daß Filtrierpapier, das mit destilliertem Wasser vollgesogen ist, sich erst auf — 3 bis — 4° unterkühlt, um dann bei — 0·1° zu gefrieren (Müller-Thurgau)[2]); eine mit Wasser getränkte Tonkugel unterkühlt sich auf — 1·2° und gefriert bei — 0·7° (Bachmetjew)[3]); Wasser in einer Kapillare von 0·4 mm Durchmesser ist bei — 7 bis — 10° noch flüssig (Mousson)[4]). Unter diesen speziellen Oberflächenbedingungen kommen wir also zu denselben Graden der Unterkühlungen in den gewöhnlichen Flüssigkeiten und Lösungen, die uns bei den Organen und Organismen so sehr auffielen. Dazu gesellt sich aber außerdem noch eine Erniedrigung des Gefrierpunktes gegenüber dem Gefrierpunkt beim Erstarren in nicht kapillaren Räumen.

Wenigstens dieser zweite Vorgang läßt sich aus den Erscheinungen der Kapillarität ableiten. Taucht man nämlich eine Kapillare, deren Querschnitt den Radius r hat, in eine Flüssigkeit, welche den Kapillarwandungen adhäriert, so steigt die Flüssigkeit in der Kapillare bis zur Höhe h (Abb. 59), und wenn man die Oberflächenspannung der Flüssigkeit gegen die darüber befindliche Luft mit γ, ihr spezifisches Gewicht mit s bezeichnet, so ist:

$$h = \frac{2\gamma}{rs}.$$

Abb. 59.

Ist nun das aus Wasser und Luft bestehende System ganz gegen außen abgeschlossen, so herrscht in ihm ein Gleichgewichtszustand; dann muß aber die Dampfspannung der Flüssigkeit über dem Niveau in der Kapillare geringer sein als über dem tiefer stehenden ebenen Niveau der übrigen Flüssigkeit, und zwar muß die Differenz gleich dem Druck einer Dampfsäule von der Höhe h sein. Bezeichnet man also die Dampfspannung über der Kapillare mit p_1, die über der übrigen Flüssigkeit mit p, so ist die Dampfspannungserniedrigung:

$$p - p_1 = hs_1 = \frac{2\gamma s_1}{rs},$$

wenn s_1 das spezifische Gewicht des Dampfes bedeutet. Wir sahen aber früher (S. 24), daß Dampfdruckerniedrigung und Gefrierpunktserniedrigung konforme Größen sind.

---

1) Voigtländer, Beiträge zur Biologie der Pflanzen **9**, 359 (1909).
2) Müller-Thurgau, Landwirtschaftl. Jahrb. **9**, 176 (1880); **15**, 453 (1886).
3) Bachmetjew, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. **66**, 584 (1899).
4) Mousson, Pogg. Ann. **105**, 161 (1858).

So ist es also wenigstens bis zu einem gewissen Grade verständlich, daß durch Einschluß in Kapillaren, deren Wandungen benetzt werden, das Gefrieren einer Flüssigkeit erschwert wird, wenn sich auch dieses Verständnis zunächst nur auf die Verlagerung des Gefrierpunktes abwärts, nicht auf die starken Unterkühlungen erstreckt.

Diese Unterkühlungen haben eine größere biologische Bedeutung; über das Maß dieser Bedeutung wird freilich gestritten. Zunächst liegt auf alle Fälle der Gedankengang nahe, daß dadurch, daß in den Organismen die Flüssigkeiten zumeist in kapillaren Räumen enthalten sind, ein Schutzmittel gegen das Gefrieren der Organe gegeben ist. Dazu kommt, daß, wenn wirklich das Gefrieren eintritt, gewöhnlich erst die Interzellularflüssigkeiten oder die Inhalte der Blutgefäße, nicht die Organe und Organzellen erstarren. Der Grund dafür ist der, daß diese Saftkanäle bei Pflanzen und Tieren relativ grobkalibrige Röhren und Lücken darstellen, in denen das Gefrieren weniger verzögert wird, als in den feinsten Räumen, den Zellen. Wenn aber erst einmal die Zellen von einer aus den Interzellularflüssigkeiten entstandenen festen Eiskruste umhüllt sind, dann ist die Gefahr für sie selbst, zu erstarrren, vermindert, da ihr Inhalt nur unter Volumzunahme gefrieren könnte, also wegen des festen Einschlusses sofort bei Beginn der Erstarrung unter Druck geraten müßte, welcher bekanntlich den Gefrierpunkt herabsetzt. Es mag hinzukommen, daß zur Bildung der extrazellularen Eiskruste auch Wasser aus den Zellen selbst herangezogen wird; denn die Zellen schrumpfen[1]), und durch die damit verknüpfte Konzentrierung der gelösten Stoffe im Zellinnern wird der Gefrierpunkt noch mehr herabgedrückt[2]). Die Wasserentziehung hat freilich zur Folge, daß bei fortgesetzter Abkühlung eventuell auch die Salze und andere gelöste Stoffe, namentlich die kolloiden Bestandteile ausfallen[3]), und die damit Hand in Hand gehende Desorganisation des Protoplasmas ist wohl der Hauptgrund, weshalb die Zellen schließlich an der Kälte, durch „Er-

---

1) Müller-Thurgau, l. c. Molisch, Unters. über das Gefrieren von Pflanzen (1897). Siehe auch: Matruchot u. Molliard, Revue générale de Botan. **14,** 477 (1902).

2) Siehe dazu Bartetzko, Jahrb. f. wissensch. Botanik **47,** 57 (1909).

3) Maximow, Jahrb. wiss. Botan. **53,** 325 (1914). Über das Ausfrieren von Kolloiden siehe: Linder u. Picton, Journ. Chem. Soc. **67,** 73 (1895); Bredig, Anorgan. Fermente. Leipzig 1901, S. 18; Bobertag, Feist u. H. W. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **41,** 3675 (1908); Lottermoser, ebenda **41,** 3976 (1908). Über irreversible Zustandsänderungen in den gefrorenen Solen siehe H. W. Fischer u. Jensen, Biochem. Zeitschr. **20,** 143 (1909) und H. W. Fischer, Beiträge zur Biologie der Pflanzen **10,** 133 (1910).

frieren“ zu Grunde gehen[1]), wenn auch nicht unter allen Umständen die Lebensfähigkeit der Zellen nach dieser Entmischung erloschen zu sein braucht[2]).

Osmotischer Druck bei Mikroorganismen. Eine viel diskutierte Frage können wir im Anschluß an das eben Gesagte hier noch erledigen. Man hat sich öfter darüber besonnen, warum die Bakterien selbst nach Einwirkung ganz extrem niedriger Temperaturen ihre Bewegungs-, Wachstums- und Fortpflanzungsfähigkeit behalten, und hat diese Resistenz auf einen besonders hohen, nach Hunderten oder gar Tausenden von Atmosphären zu zählenden osmotischen Druck bezogen, welcher die Bakterien mit zu ihrer Aktivität befähigen soll[3]). Es ist von vornherein auffallend, daß sich diese Resistenz bei allen möglichen Organismen findet, deren Körpergröße besonders gering ist. Die im Samen eingeschlossenen Embryonen von Gerste, Weizen, Kürbis können mehrere Stunden auf — 250° abgekühlt werden, ohne ihre Keimkraft einzubüßen [Thiselton-Dyer[4])]. Diatomeen und Bakterien bleiben trotz einer Abkühlung auf — 200° lebendig [Pictet, Paul[5])], die Sporen von Mucor mucedo werden durch — 110° nicht getötet [Chodat[6])]. Dagegen die größeren vegetativen Teile, durchgefrorene Tiere, Insekten z. B., ertragen so niedere Temperaturen nicht, selbst wenn ihnen das Gefrieren an und für sich nichts schadet[7]). Dadurch wird der Gedanke nahe gelegt, daß die kleinen Organismen überhaupt nicht durchfrieren, sondern eben wegen ihrer winzigen Körpergröße und nicht wegen eines besonders hohen osmotischen Druckes selbst bei — 250° im unterkühlten Zustand verharren. Zudem ist aber auch mit Hilfe der plasmolytischen Methode, von der sogleich die Rede sein wird, gezeigt worden, daß der osmotische Druck im Inneren mancher Bak-

---

[1]) Siehe dazu die Angaben über Vermehrung der Kälteresistenz durch Nichtelektrolyte (Zucker, Alkohole), welche die kolloiden Eiweißstoffe gegen Ausfällung zu schützen vermögen, siehe Schaffnit, Zeitschr. f. allg. Physiol. **12,** 223 (1911) u. Maximow, Ber. d. d. bot. Ges. **30,** 52 (1912).

[2]) Übrigens sei noch darauf hingewiesen, daß manche der hier genannten Tatsachen noch mit dazu beitragen, die Unzuverlässigkeit der Gefriermethode zur Ermittlung des osmotischen Druckes in Zellkomplexen zu demonstrieren (siehe S. 367).

[3]) Siehe dazu d'Arsonval, Compt. rend. de l'Acad. des sciences **133,** 84 (1901).

[4]) Thiselton-Dyer, Proceed. of the Roy. Soc. **65,** 361 (1899); auch Brown u. Escombe, ebenda **62,** 160 (1895).

[5]) Pictet, Archives des sciences phys. et nat. de Genève **30,** 311 (1893); Th. Paul, Biochem. Zeitschr. **18,** 1 (1909).

[6]) Chodat, Bull. de l'Herbier Boissier **4,** 894 (1896).

[7]) Siehe Bachmetjew, Experim. entomol. Studien **1** (1901).

terien, sowie im Inneren der Hefe sehr häufig sich innerhalb der recht niedrig gelegenen Grenzen von etwa 1—10 Atmosphären hält[1]).

Für das Ausbleiben des Gefrierens der Samen und Sporen kommt übrigens nebensächlich jedenfalls noch ein Moment in Betracht; das ist die Trockenheit der Hülle. Es wurde früher auf die Bedeutung des Impfens einer unterkühlten Phase mit der festen Phase aufmerksam gemacht; man kann den metastabilen Zustand also jederzeit durch Einbringung eines Keimes aufheben. Wenn man Froschmuskeln recht stark unterkühlen will, so hält man am besten ihre Oberfläche möglichst trocken und wickelt sie in Watte ein [Kodis[2])], damit es nicht außen zur Bildung von Eiskristallen kommt, die dann als Keime wirken, von denen aus ein weiteres Anschießen von Kristallen ins Innere hinein erfolgt. Eine ungeschälte Kartoffel läßt sich leicht auf — 3 bis — 4° unterkühlen, eine geschälte beginnt schon bei — 1° von der feuchten Oberfläche aus zu gefrieren [Müller-Thurgau[3])]. Die biologische Bedeutung des Einkapselns im Herbst, dem wir bei sehr vielen Tieren begegnen, liegt doch vielleicht zum Teil in dem angestrebten Schutz gegen das Erstarren. —

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu der Frage zurück, wie sich der osmotische Druck des Protoplasmas genau bestimmen läßt. Zwei Wege, die Messung des Gefrierpunktes der Organpreßsäfte und des Gefrierpunktes der ganzen Organe, haben sich als nicht besonders zuverlässig erwiesen. Ein dritter, der von Nägeli angebahnt und hauptsächlich von de Vries ausgebaut worden ist, führt in zahlreichen Fällen ans Ziel.

Osmotischer Druck und Plasmolyse. Die meisten Pflanzenzellen bestehen aus einer Zellulosehaut, einem Protoplasten, welcher der Zellulosehaut als dünnere oder dickere Schicht direkt anliegt, und einem Zellsaftraum, welcher den Inhalt des Protoplasmaschlauches bildet (siehe das Schema Abb. 60). Stirbt die Zelle ab, so löst sich der Protoplasmaschlauch von der Zellulosemembran, und die gelösten Zellsaftbestandteile, z. B. Farbstoffe oder organische Säuren oder Zucker, die vorher durch den lebenden Protoplasten von der die Zelle umspülenden Lösung getrennt wurden, treten durch das abgestorbene Protoplasma nach außen (siehe Abb. 61). Dieselbe Ablösung des Protoplasten von seiner Hülle, die „Plasmolyse“, tritt im Leben der Zellen

---

[1]) A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903; Swellengrebel, Zentralbl. f. Bakteriologie **14**, 374 (1905).

[2]) Kodis, Zentralbl. f. Physiol. **12**, 593 (1898).

[3]) Müller-Thurgau, Landwirtsch. Jahrb. **15**, 488 (1886).

ein, wenn man sie in Lösungen einlegt, die eine gewisse Konzentration überschreiten. Beide Erscheinungen, die besonders von Nägeli[1]) studiert worden sind, lassen sich so deuten, daß gelöste Stoffe auf das lebende Protoplasma einen Druck ausüben, der von ihrer Konzentration abhängig ist; Druckwirkungen erzielen dann sowohl die Stoffe außerhalb wie innerhalb der Protoplasmahülle. Für gewöhnlich überwiegt der Druck innen; daher liegt normalerweise das Protoplasma der Zellulosehaut dicht angepreßt. Wenn aber die gelösten Stoffe im Tode der Zelle vom Zellsaft durchs Protoplasma hindurch nach außen diffundieren, oder wenn, wie beim zweiten der von Nägeli beobachteten

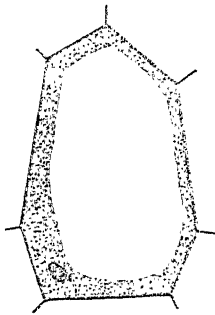
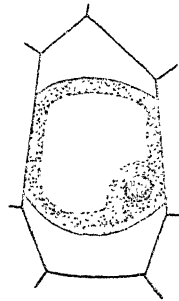



Abb. 60. Abb. 61.

Vorgänge, der Außendruck künstlich durch Konzentrierung gesteigert wird, dann wird der Protoplast von der Zellulosemembran nach einwärts fortgedrängt. Für das Lösungsmittel Wasser ist das Protoplasma also offenbar leicht durchgängig; gegenüber gelösten Stoffen verhält es sich, wenigstens im Leben, wie impermeabel.

Die lebenden Zellen sind demnach vollkommen vergleichbar den Pfefferschen Zellen (S. 13); die Zellulosehaut als Widerlager für den Protoplasten, welcher den Zellsaft umschließt, entspricht dem Tonzylinder mit der Traubeschen Niederschlagsmembran, welcher mit einer Lösung angefüllt ist. Dieser Vergleich legt es nun nahe, den osmotischen Druck des Inhalts einer Pflanzenzelle in sehr einfacher Weise zu bestimmen.

Die plasmolytische Grenzkonzentration. Wenn erst von einer bestimmten Konzentration, sagen wir von einem Gehalt von 6 % Rohrzucker an, eine Zelle, die in die Lösung hineingelegt wird, plasmolysiert wird, so muß bei allen schwächeren Lösungen der osmotische Druck des Zellsaftes über den der Rohrzuckerlösung überwiegen. So-

[1]) Nägeli, Pflanzenphysiolog. Untersuchungen (1855).

bald aber ein Anfang von Plasmolyse, das erste Ablösen des Protoplasten von seiner Hülle, sichtbar wird, ist der Innendruck durch den Außendruck eben überkompensiert, der Zellinhalt hat denselben osmotischen Druck wie die umspülende Lösung, Inhalt und Lösung sind „isotonisch“ [de Vries[1]] oder „isosmotisch“ [Tammann[2]], und es genügt, den osmotischen Druck der Außenflüssigkeit, der „plasmolytischen Grenzlösung“, mit irgendeiner der beschriebenen physikalischen Methoden zu ermitteln, um den osmotischen Druck des Zellinhaltes

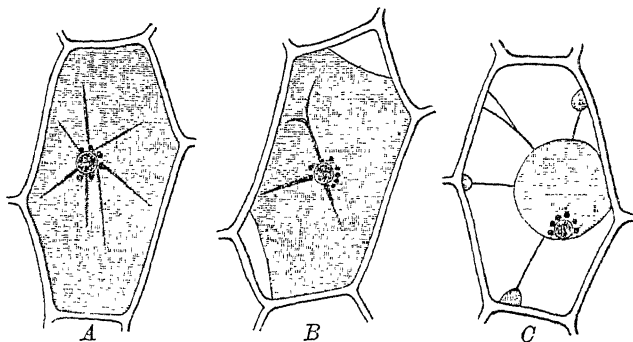



Abb. 62.

kennen zu lernen. de Vries machte seine Studien hauptsächlich an den Epidermiszellen der Mittelrippe auf der Blattunterseite von Tradescantia (Rhoeo) discolor, und die Abb. 62 gibt das Aussehen von Zellen in einer zur Plasmolyse noch nicht hinreichend konzentrierten, einer „hypotonischen“ Lösung (*A*), in einer fast noch isotonischen (*B*) und in einer konzentrierteren „hypertonischen“ Lösung (*C*) wieder. Die Protoplasmavolumina differieren in diesen drei Fällen, entsprechend den erheblichen Sprüngen in den osmotischen Drucken der verwendeten Außenlösungen, beträchtlich.

In praxi ist nun freilich die osmotische Druckbestimmung auf diesem Weg keineswegs so einfach, wie die Theorie es erscheinen läßt. Vor allem sind verschiedene Zellen außerordentlich verschieden geeignet. Mit dem klassischen Objekt von de Vries, der Epidermis von Tradescantia discolor, gelingt es allerdings nach Fitting[3]), bei einer KNO_3-Lösung schon eine Konzentrationssteigerung von 0·0025 Mol, also eine Drucksteigerung von etwa 0·11 Atm. am Plasmolysebeginn zu erkennen; aber bei anderen Zellen löst sich der Protoplast von

---

1) de Vries, Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik **14**, 427 (1884).

2) Tammann, Wied. Ann. 34 (1888).

3) Fitting, Jahrb. f. wissensch. Botan. **57**, 553 (1917); ferner van Rysselberghe, Bull. Acad. Roy. Belg. 1901, 173 bes. 206 ff.

seiner Zellulosehülle schwer ab, sodaß es erst eines größeren Überdrucks bedarf, bevor die Plasmolyse beginnt. Ferner kommt es auf das Plasmolytikum an, das man anwendet; bei langsam diffundierenden Stoffen, die namentlich auch in der mit Kolloiden imprägnierten Zellulosehaut ein Diffusionshindernis finden, dauert es längere Zeit, bis sich ein osmotischer Gleichgewichtszustand zwischen Zelle und Umgebung herstellt. Vor allem aber leidet die Methode daran, daß die Protoplasmaoberfläche sich gegenüber zahlreichen Stoffen nicht wie eine semipermeable Membran verhält, sondern, wenn auch in sehr verschiedenem Maß, durchlässig ist, viel mehr als man ursprünglich annahm, und daß diese Durchlässigkeit einem zeitlichen Wechsel unterworfen ist. Eine einigermaßen ausgesprochene Durchlässigkeit muß aber dazu führen, daß man eine Lösung als isotonisch ansieht, die in Wirklichkeit hypertonisch ist (siehe S. 406).

Wählt man nun aber solche Stoffe für den plasmolytischen Versuch aus, welche höchstens nur langsam ins Zellinnere eindringen, dann läßt sich zeigen, daß, wie die Theorie es fordert, die plasmolytischen Grenzkonzentrationen äquimolar sind; man kann also, wenn einmal die Konzentration eines gelösten Stoffes in einer Grenzlösung bestimmt ist, auch die Konzentrationen für andere mit Hilfe der Molekulargewichte im voraus berechnen. Ist z. B. die Grenzlösung für Rohrzucker 6 %ig, so sind in ihr $\frac{60}{342} = 0.175$ Mole enthalten (da 342 das Molekulargewicht des Rohrzuckers ist); eine Grenzlösung von Traubenzucker muß deshalb 3.15 %ig sein, weil bei einem Körper mit dem Molekulargewicht 180, wie dem Traubenzucker, $180 . 0.175 = 31.5$ g 0.175 Mole entsprechen. Die folgenden Ergebnisse einer Untersuchung von Overton[1]) an Spirogyrafäden bestätigen dies für eine Reihe von organischen Verbindungen; sie sind zugleich ein physiologischer Beweis für die Giltigkeit von van't Hoffs Theorie der Lösungen:

		Molekulargewicht	Grenzlösung	
			beobachtet	berechnet
Rohrzucker	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342	6.0 %	
Mannit	$C_6H_{14}O_6$	182	3.5	3.19 %
Traubenzucker	$C_6H_{12}O_6$	180	3.3	3.15
Arabinose	$C_5H_{10}O_5$	150	2.7	2.63
Erythrit	$C_4H_{10}O_4$	122	2.3	2.14
Asparagin	$C_4H_8N_2O_3$	132	2.5	2.32
Glykokoll	$C_2H_5NO_2$	75	1.3	1.32

[1]) Overton, Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich **40**, 1 (1895).

Molekulargewichtsbestimmung mit der plasmolytischen Methode. Es muß nun auch umgekehrt möglich sein, mit Hilfe der plasmolytischen Methode aus der prozentischen Konzentration einer Grenzlösung von einem Stoff, dessen Molekulargewicht nicht bekannt ist, und der molekularen Konzentration einer Grenzlösung eines bekannten Stoffs das unbekannte Molekulargewicht zu berechnen. Für die Raffinose schwankte man zur Zeit der de Vriesschen Experimente zwischen den Molekulargewichten $396 = C_{12}H_{22}O_{11} + 3H_2O$, $594 = C_{18}H_{32}O_{16} + 5H_2O$ und $1188 = C_{36}H_{64}O_{32} + 10H_2O$. Für Zellen von Tradescantia waren eine 3·42 %ige Rohrzucker- und eine 5·96 %ige Raffinoselösung isotonisch; da die Konzentrationen isotonischer Lösungen sich wie die Molekulargewichte verhalten müssen, und das Molekulargewicht des Rohrzuckers 342 ist, so ist das Molekulargewicht der Raffinose $\frac{5{\cdot}96}{3{\cdot}42} \cdot 342 = 596$.

Die isotonischen Koeffizienten von de Vries. Geht man von einer mit einer Pflanzenzelle isotonischen Rohrzuckerlösung aus und berechnet die plasmolytische Grenzkonzentration für Salze aus ihrem Molekulargewicht und aus der molaren Konzentration der Zuckerlösung, so findet man, daß die Lösungen zu dem Inhalt der Pflanzenzelle stark hypertonisch sind; man muß eine beträchtlich kleinere molare Konzentration nehmen, wenn man isotonische Lösungen erhalten will, und de Vries nannte die Zahl, mit der man die theoretische Konzentration des Salzes dividieren muß, um die wirkliche Grenzkonzentration zu finden, den isotonischen Koeffizienten[1]. Mit einer 6 %igen Rohrzuckerlösung war z. B. eine 0·65 %ige Kochsalzlösung isotonisch. Wären alle isotonischen Lösungen auch äquimolar, so müßte der gefundene Prozentgehalt Kochsalz $\frac{6 \cdot 58{\cdot}5}{342} = 1{\cdot}03$ % betragen haben. Der isotonische Koeffizient ist in diesem Fall also $\frac{1{\cdot}03}{0{\cdot}65} = 1{\cdot}58$.

Die Erklärung für dieses scheinbar abnorme Verhalten der Salze ist, wie wir heute wissen, ihre elektrolytische Dissoziation. Die gleiche Ursache, weshalb der osmotische Druck einer Salzlösung, ihre Gefrierpunktserniedrigung oder ihre Siedepunktserhöhung scheinbar zu groß ist (siehe S. 59), bewirkt es auch, daß der plasmolytische Effekt zu stark ist. Wenn das richtig ist, dann muß der isotonische Koeffizient auch die gleiche Größe haben wie der van't Hoffsche Faktor i, welcher ja (nach S. 53 und 59) der Maßstab für das anscheinend von der van't Hoffschen Theorie der Lösungen abweichende Verhalten bildet. Dies ist nun auch, wenn auch nicht streng, so doch annähernd der Fall, wie die folgende Zusammenstellung der besonders sorgfältigen

[1]) de Vries, Jahrb. f. wissensch. Botan. **14**, 427 (1884).

Bestimmungen isotonischer Koeffizienten von Fitting[1]) mit den aus der Gefrierpunktserniedrigung und aus der Leitfähigkeit (S. 59) berechneten i-Werten lehrt:

	van't Hoffscher Faktor i berechnet aus		
	Phasmolyse von Rhoeozellen	Gefrierpunkts-erniedrigung	Leitfähigkeit
Alkalisalze:			
KNO_3	1·64	1·78	1·83
KCl	1·68	1·84	1·86
K_2SO_4	2·2	2·36	2·38
$NaNO_3$	1·65	1·8	1·83
$LiCl$	1·73	1·85	1·81
Erdalkalisalze:			
$MgSO_4$	1·01	1·1	1·33
$Ca(NO_3)_2$	2·32	2·4	2·35
$MgCl_2$	2·39	2·64	2·45
$CaCl_2$	2·37	2·59	2·45

Danach bilden die plasmolytischen Versuche eine gute Stütze für die elektrolytische Dissoziationstheorie[2]). Im einzelnen weichen allerdings die i-Werte etwas voneinander ab, und dies ist zum Teil, namentlich bei den Alkalisalzen, wie wir noch sehen werden, darauf zurückzuführen, daß die Protoplasmaoberfläche für sie etwas durchlässig ist. Es wurde auch bereits gesagt, daß diese Durchlässigkeit zeitlichen Wechseln unterworfen ist, was natürlich für die Beurteilung der angegebenen Abweichungen von großer Bedeutung ist; so schwankte der isotonische Koeffizient von KNO_3 in 30 besonders genauen Versuchen von Fitting zwischen 1·56 und 1·78 (bei KNO_3-Konzentrationen zwischen 0·09 und 0·12 Mol).

Die plasmometrische Methode. Eine genaue Bestimmung der plasmolytischen Grenzkonzentration ist, wie wir hörten, oft dadurch erschwert, daß der Protoplast sich durch einen geringen äußeren Überdruck schlecht von der Zellulosehaut ablösen läßt, was bei großem Überdruck leicht gelingt. Um diesen Übelstand zu vermeiden, hat Höfler[3]) vorgeschlagen, mit einer kräftig hypertonischen Lösung zu plasmolysieren und aus der Verkleinerung des Protoplastenvolumens die isotonische Konzentration zu berechnen. Sei z. B. der Protoplast auf $^3/_4$ seines Volumens reduziert, also seine Innenkonzentration auf $^4/_3$ des ursprünglichen Wertes erhöht, dann muß die isotonische Konzentration gleich $^3/_4$ der verwendeten hypertonischen Konzentration sein. Voraussetzung

[1]) Fitting, Jahrb. f. wiss. Bot. **57**, 553 (1917).

[2]) Siehe indessen S. 72 Anm.

[3]) Höfler, Ber. d. bot. Ges. **35**, 706 (1918); Kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien 95 (1918).

für diese Art Bestimmung ist die Möglichkeit, die Volumina der Protoplasten genau zu messen, und das gelingt ziemlich leicht bei regelmäßigen Zellformen, z. B. bei den zylindrischen Protoplasten, aus denen zahlreiche Algenfäden bestehen, und die unter halbkugelförmiger Abrundung ihrer Enden sich etwa so ablösen, wie die Abb. 63 es zeigt. Daß die Methode zu brauchen ist, lehrt jedenfalls die folgende Übersicht über einige Versuche, die mit verschiedenen hypertonischen Konzentrationen ausgeführt sind, und deren rechnerische Auswertung die gleiche isotonische Konzentration k ergibt:

Abb. 63.

Konzentr. der plasmolysierenden Lösung c	Relatives Volumen der plasmolysierten Zellen v	isoton. Konzentration berechnet aus $c \cdot v = k$
0·30	0·585	0·175
0·35	0·494	0·173
0·45	0·382	0·172
0·60	0·287	0·172

So gut stimmen die errechneten Werte aber nur überein, wenn der Protoplasmamantel im Verhältnis zum Zellsaftraum ein kleines Volumen hat; andernfalls nimmt k mit steigender Konzentration zu, d. h. der Protoplast schrumpft relativ zu wenig. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß das Protoplasma nicht mit einer idealen Lösung zu vergleichen ist, sondern sich mehr oder weniger auch wie eine Gallerte verhält, bei deren Entwässerung der Quellungsdruck zu überwinden ist (s. S. 395). Ferner ist bei der Methode zu beachten, daß sie den osmotischen Druck der turgorlosen Zellen ergibt, nicht den der turgeszenten Zellen mit gespannter Zellulosewand (s. S. 389).

Die Plasmahaut als Niederschlagsmembran. Wenn man an Pflanzenzellen in der geschilderten Art die Plasmolyse beobachtet, die auf einen Widerstand des Protoplasten gegen das Eindringen gelöster Stoffe hindeutet, so wird man sich natürlich fragen, wo denn eigentlich dieser Widerstand gelegen ist. Plasmolysiert man mit einer gefärbten Flüssigkeit, z. B. mit einer Rohrzuckerlösung, der ein leicht diffundierender Säurefarbstoff, z. B. Cyanol oder Fuchsin zugesetzt ist, so sieht man, daß der Farbstoff durch die Zellulosehaut zwar hindurchgeht, an der Protoplasmaoberfläche aber Halt macht. Andererseits sieht man an normalen Zellen mit gefärbtem Zellsaft, daß der Farbstoff auch von innen her nicht den Protoplasten zu durchdringen vermag, und wenn nicht eine mit Zellsaft gefüllte Vakuole vorhanden ist, sondern viele, oder wenn Plasmastränge durch den Zellsaft hindurchziehen, so sieht

man, daß überall der Farbstoff auf den Saft beschränkt ist und das Plasma ungefärbt bleibt. Es sieht also so aus, da innerhalb des Protoplasmas, im Primordialschlauch sowohl wie in den Plasmasträngen, häufig Strömungen wie in einer leicht beweglichen Flüssigkeit vorkommen, als ob den Widerstand Häute darstellen, die alles Protoplasma nach außen und innen hin begrenzen. Diese sogenannten Plasmahäute [Pfeffer[1]] würden dann beim Tod der Zelle die Veränderungen erleiden, die ihre Semipermeabilität aufhöben. Denn es wurde schon gesagt, daß nach dem Tod der Zelle die Zellsaftbestandteile herausdiffundieren, und nun dringen auch Farbstoffe von außen in das Protoplasma ein und färben es, entsprechend wie die natürlichen Farbstoffe des Saftes in der entgegengesetzten Richtung sich bewegen. Lebende Kirschen und rote Rüben färben Wasser nicht; tötet man sie durch Hitze, so geben sie ihren Zellsaftfarbstoff ab.

Wenn sich Zellen wirklich so verhalten, dann wären sie Pfefferschen Zellen vergleichbar, in denen mehrere Niederschlagsmembranen ineinander eingeschachtelt sind, wie es etwa die Abb. 64 darstellt. Ist die innerste Ferrozyankaliumlösung anfangs konzentrierter als die dann folgende Kupfersulfatlösung, so wird sie sich unter Dehnung ihrer Hülle auf Kosten des Wassers der Kupfersulfatlösung so lange verdünnen, bis ihr osmotischer Druck gleich dem der Kupfersulfatlösung ist. Steht die ganze Zelle in einer Ferrozyankaliumlösung, und bedeutet dann die Kupfersulfatlösung, die zwischen die zwei Ferrozyankaliumlösungen eingeschlossen ist, den Protoplasmaschlauch, so lehrt das Modell, daß etwaige osmotische Druckdifferenzen, die zwischen Zellsaft und Protoplasma bestehen, sich durch die Plasmahäute, die eine oder beliebig viele Zellsaftvakuolen umschließen, ausgleichen müssen. Für den osmotischen Druck einer Zelle wäre danach das Vorhandensein einer reichlicheren oder spärlicheren Vakuolisierung gleichgültig[2]).

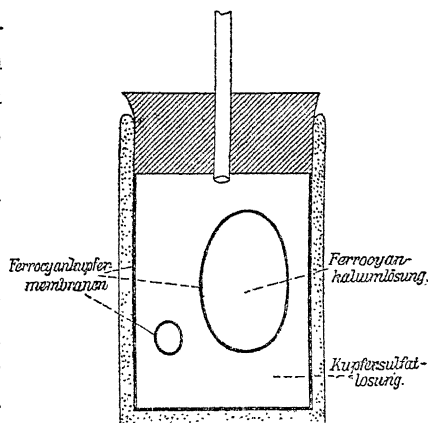



Abb. 64.

[1]) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen 123 (1877).

[2]) Hierüber und über das Folgende siehe bei Pfeffer, Osmotische Untersuchungen (1877).

Für die tatsächliche Existenz von Plasmahäuten mit der Eigenschaft der Semipermeabilität ist nun, namentlich von Pfeffer, eine Reihe von besonderen Gründen namhaft gemacht worden, von denen einige hier angeführt werden sollen. Wenn man zu einer Rohrzuckerlösung, die mit den Protoplasten der Wurzelhaare von Hydrocharis morsus ranae isotonisch ist, eine Spur Salzsäure hinzufügt, so sieht man, daß das Protoplasma der in der Lösung liegenden Pflanze körnig und trüb wird, und daß seine Strömung sistiert; es treten also die Zeichen des Protoplasmatodes auf. Färbt man nach der Einwirkung der Salzsäure die Rohrzuckerlösung mit Kirschsaft oder Eosin, so sieht man, daß auch jetzt trotz des Todes der Farbstoff nicht ins Protoplasma hineingeht. Wenn man nun aber statt einer gefärbten isotonischen eine gefärbte hypotonische Lösung auf die abgestorbene Zelle wirken läßt, so kann man gelegentlich beobachten, wie von einer Stelle der Oberfläche aus der Farbstoff ins Protoplasma eindringt und sich allmählich in ihm ausbreitet. Die Deutung des Versuchs ist klar; in der hypotonischen Lösung zieht das Protoplasma Wasser an, eine Haut, die es umspannt, wird bis zum Zerplatzen gedehnt, und durch den Riß diffundiert der Farbstoff ins Innere.

Fraglich bleibt zunächst nur, warum nicht dasselbe passiert, wenn man eine gesunde Zelle in eine gefärbte hypotonische Lösung hineinlegt.

Die Bildung der Plasmahaut. Wenn man ein Wurzelhaar von Hydrocharis unter einem Deckglas in einer gefärbten Lösung zerquetscht, so quellen aus einer Rißstelle Protoplasmaklümpchen hervor, die sich teils direkt, teils unter Einschluß von Tröpfchen der gefärbten Lösung zu kleinen Kugeln umformen (Nägeli) (Abb. 65). Diese Kugeln zeigen nun alle osmotischen Eigenschaften ganzer Zellen. Das Protoplasma bleibt ungefärbt, weder von außen, noch von den künstlichen Vakuolen aus dringt Farbstoff ins Protoplasma ein. Jedes Protoplasmaklümpchen hat also anscheinend die Fähigkeit, aus sich heraus eine Plasmahaut zu bilden[1]). Dies kann man nun mit anderen Versuchsobjekten sowohl für das Hyalo- oder Hautplasma als auch für das Körnerplasma demonstrieren. Man hat früher gemeint, nur das erstere

Abb. 65.

Zerdrücktes Wurzelhaar von Hydrocharis (nach Pfeffer).

[1]) Siehe auch Pfeffer, Abhandl. d. sächs. Ges. d. Wissensch. **16**, 197. Ferner Prowazek, Biolog. Zentralbl. **27**, 737 (1907); Seifriz, Annals of Bot. **35**, 269 (1921).

gebe das Bildungsmaterial für die Plasmahaut her, oder es selbst sei in toto die Plasmahaut. Aber wenn man z. B. bei Myxomyzeten eine Oberflächenvergrößerung durch Wasseraufnahme beobachtet, so sieht man, wie das Hyaloplasma trotz seiner Dehnung dieselbe Schichtdicke beibehält, also muß es sein Material auf Kosten des Körnerplasmas vermehren; nur gelegentlich bei besonders intensiver Oberflächenzunahme sieht man auch das Hyaloplasma zunächst sich verdünnen und allmählich erst wieder die ursprüngliche Dicke annehmen. Und daß das Hyaloplasma nicht im ganzen als Plasmahaut fungiert, das geht schon aus der einfachen Tatsache hervor, daß, wenn Farbstoff ins Protoplasma nicht eindringt, er auch in die alleroberflächlichsten Schichten des Hyaloplasmas schon nicht eindringt. Die Plasmahaut muß also jedenfalls eine dünne Oberflächenschicht sein, die wohl vergleichbar ist einer Traubeschen Niederschlagsmembran. Wie diese sich beim Wachstum einer Traubeschen Zelle immer mehr durch Intussuszeption, durch Einlagerung neuer Niederschlagsmengen in entstandene Risse vergrößert, so auch die Plasmahaut. Wir können uns vorstellen, daß in einer hypotonischen Lösung auch die Plasmahaut fortwährend reißt, und daß die Defekte durch Niederschläge gedeckt werden, die bei Berührung des Protoplasmas mit Wasser gebildet werden. Wird dieses Bildungsmaterial durch Töten des Protoplasten mit Salzsäure zur Ausfällung gebracht oder zerstört, dann hört auch das Wachstum der Plasmahaut auf. Sie schützt dann den Zellinhalt vor dem Eindringen fremder Substanzen von außen nur noch so lange, als sie ungedehnt bleibt; in einer hypotonischen Lösung platzt sie und bleibt defekt. So etwa kann man sich die Beobachtungen erklären; allerdings ist der mit Wasser entstehende Niederschlag vollkommen hypothetischer Natur. Vielleicht führen auch andere Vorgänge zur Bildung der Plasmahaut; z. B. sind möglicherweise die membranogenen Stoffe Verbindungen, die die Oberflächenspannung des Protoplasmas gegen die Umgebung vermindern und sich deshalb in seiner Oberfläche konzentrieren müssen, wie Amylalkohol, Salzsäure, Essigsäure, Isobuttersäure sich beim Schäumen ihrer Lösungen (mit Hilfe von Saponin) im Schaum in größerer Konzentration ansammeln als in der restierenden Flüssigkeit [Benson[1]), Zawidzki[2])], wie die Lösungen mancher Kolloide, wie Eiweiß, Albumosen, Peptone, Dextrin, freiwillig feste Ober-

---

[1]) Benson, Journ. f. physic. chemistry **7**, 532 (1903).

[2]) Zawidzki, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 77 (1900) und **42**, 612 (1903). Ferner: v. Szyszkowski, Zeitschr. f. physik. Chemie **64**, 387 (1908).

flächenhäutchen bilden [Metcalf[1]], oder, um der besseren Analogie halber ein Beispiel zu nennen, bei dem zwei Flüssigkeiten eine Grenze gegeneinander bilden: wie glykocholsaures Natrium sich an der Grenze von Wasser und Petroleum anhäuft [Lewis[2]]. (Siehe hierüber S. 159, 176 und 177.)

Die Existenz der Plasmahaut ist nun häufig angefochten worden, weil an keiner normalen Zelle bei der mikroskopischen Beobachtung bisher etwas von ihr zu entdecken gewesen ist; und bei der wichtigen Rolle, welche die Plasmahaut, wie wir noch sehen werden, in der Auffassung der fundamentalen Lebenserscheinungen der Zellen spielt, werden deshalb auch immer wieder Bemühungen daraufhin gerichtet, unter irgend welchen besonderen Bedingungen den direkten, besonders den morphologischen Nachweis der Plasmahaut zu führen. Unter diesen Studien sind am bekanntesten de Vries' alte Beobachtungen an der „Vakuolenhaut"[3], d. h. der Innenfläche des Protoplasmaschlauches, welche gegen den Zellsaftraum die Grenze bildet, und welche aus den gleichen Gründen von Pfeffer als ein Gebilde sui generis angesehen wurde, wie die äußere Oberfläche des Protoplasten. de Vries machte seine Hauptbeobachtungen an Spirogyra nitida; wenn man Fäden derselben mit einer durch Eosin schwach gefärbten 10%igen Salpeterlösung plasmolysiert, so stirbt innerhalb von $1/2$ bis 2 Stunden das Protoplasma samt den Chlorophyllbändern unter Rot- oder Braunfärbung ab und liegt nun als dunkle geschrumpfte Masse in einer rosa gefärbten Lösung. Allein die Vakuolen erscheinen hell und ungefärbt (Abb. 66). Diese treten nun öfter ganz und gar als weiße Kugeln aus dem Protoplasten heraus. Erst allmählich verändern sie sich, die Wandung tritt durch Färbung deutlich hervor, und auch der Inhalt färbt sich. Hier haben wir also unzweifelhaft freie, aus dem Plasma herausgeschälte richtige Häute vor uns, welche wenigstens eine Zeit lang die Eigenschaften Traubescher Membranen haben.

Abb. 66.
p = Protoplasma
c = Chlorophyll
v = Vakuolenbänder

Nun kann man freilich sagen, die nachgewiesenen Membranen

[1] Metcalf, Zeitschr. f. physik. Chemie **52**, 1 (1905).
[2] Lewis, Philos. Magaz. (6) **15**, 499 (1908).
[3] de Vries, Jahrb. f. wissensch. Bot. **16**, 465 (1885).

seien Kunstprodukte, die Bedingungen ihres Sichtbarwerdens wichen ganz und gar von den normalen ab. Und in der Tat kann man auch zeigen, daß die äußere Oberfläche des Protoplasten unter der künstlichen Einwirkung von Lösungen ihre Eigenschaften ändert und erst dann die Kennzeichen der typischen Membran mehr oder weniger deutlich hervorkehrt. E. Küster[1]) fand z. B., daß, wenn man Zellen von Allium Cepa in hypertonischer Kalziumnitratlösung kräftig 6 Stunden lang plasmolysiert, der Inhalt oft bei der Schrumpfung in mehrere Teilstücke zerfällt; überträgt man nun die Zellen in Wasser, so schwellen die geschrumpften Teile wieder an, legen sich aneinander und verschmelzen von neuem miteinander. Plasmolysiert man aber länger, 22—24 Stunden, dann schwellen nach Übertragung in Wasser die Teilstücke zwar abermals an, aber gegeneinander gepreßt bleiben sie liegen, verkleben allenfalls miteinander, eine Vereinigung kommt nicht mehr zustande. Mit der Zeit ist also anscheinend die Protoplasmaoberfläche erstarrt. Auch je nach der Art des gelösten Stoffes gehen nach Küster die durch die Plasmolyse erzeugten Bruchstücke mehr oder weniger leicht zusammen; Rohrzucker sistiert z. B. das Fusionsvermögen leichter als Kalziumnitrat und verhärtet scheinbar besonders deutlich die Oberfläche; denn wenn die Zellen nach Rückversetzung aus der Rohrzuckerlösung im Wasser aufschwellen, so lassen sie manchmal an einer Stelle wie aus einem Loch in einer Hülle kleine Vakuolen hervorperlen [„Plasmoptyse“][2]). Ferner kann man nach J. Loeb[3]) durch zahlreiche Mittel, wie z. B. Narkotika, schwache Basen oder schwache Säuren in bestimmter Konzentration, bei den unbefruchteten Eiern von Meerestieren künstlich die Abscheidung einer Befruchtungsmembran rund um die Eizelle herum bewirken. Daß man es dabei aber nicht mit einer spezifischen Leistung des Eiprotoplasmas zu tun hat, das geht daraus hervor, daß nach E. Bresslau[4]) dieselben Mittel auch Infusorien veranlassen, eine sie umschließende Hülle auszuschwitzen, aus der die Tiere herausschlüpfen können, und die bei Anregung der Membranbildung durch Farbstoffe als farbiger Sack sichtbar wird. Wenn wir so also die Oberfläche unter der Einwirkung relativ ungiftiger Stoffe sich verändern sehen, so beweist der vorher zitierte Versuch von Pfeffer, in welchem Säure zum Nachweis der Protoplasmahaut zur

[1]) E. Küster, Ber. d. d. bot. Ges. **27**, 589 (1909); Archiv f. Entwicklungsmechanik **30**, I, 351 (1910); Zeitschr. f. Botanik **2**, 689 (1910).

[2]) Siehe auch Wächter, Jahrb. f. wiss. Bot. **41**, 165 (1905).

[3]) J. Loeb, die chem. Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909.

[4]) E. Bresslau, Naturwissenschaften 1921 Heft 4.

Verwendung gelangt, umsoweniger, daß die Oberfläche der Protoplasten von Natur zu einer Membran differenziert ist.

Einen einwandfreien direkten Nachweis der Plasmahaut gibt es danach bisher überhaupt nicht. Dennoch erscheint Pfeffers Einführung dieses Begriffes gerechtfertigt, um die Tatsachen in einfacher Weise zu deuten, und wenn im speziellen der optische Nachweis der Membran nicht glückt, so ist dem gegenüber zu bemerken, daß selbst eine Schicht von nur 1 $\mu\mu$ Dicke, also einer weit unterhalb der Sichtbarkeitsgrenzen gelegenen Dimension, sich doch durch besondere, nicht-optische Eigenschaften kenntlich machen kann[1]. Jedenfalls werden wir aber später sehen, daß man sogar zu bestimmten Vorstellungen von der chemischen Natur der Plasmahaut gekommen ist, und daß diese chemische Natur unter sehr verschiedenen äußeren Bedingungen sich hervorkehrt, was dafür spricht, daß sie die normale Oberflächenbeschaffenheit charakterisiert.

Verhalten der Plasmahaut beim Zelltod. Es wurde vorher beschrieben, wie nach de Vries' Beobachtungen die Wände der isolierten Vakuolen sich allmählich verändern, gleichsam absterben und dabei durchlässig werden, und analog verhält sich die äußere Plasmahaut. Die Plasmolysierfähigkeit der Zellen geht dabei verloren, ebenso wie es ein Zeichen des inzwischen eingetretenen Todes ist, wenn nach erfolgter regelrechter Plasmolyse keine Deplasmolyse nach Rückübertragen in eine hypotonische Lösung mehr zustande kommt. Besonders bemerkenswert bei den Absterbevorgängen ist es, daß die Plasmahäute offenbar zuerst durchgängig für leicht diffusible Stoffe werden, dann erst auch für schwer diffusible. Folgender Versuch von de Vries kann zur Demonstration dieses merkwürdigen Verhaltens dienen: Plasmolysiert man eine mit blauem Zellsafte gefüllte Zelle von Tradescantia mit einer 4%igen Salpeterlösung und setzt dann etwas Salpetersäure zu, so färbt sich der Zellsaft alsbald rot, weil die Säure die Plasmahäute schädigt und dann eindringt; der plasmolytisch zum Schrumpfen gebrachte Protoplasmaschlauch dehnt sich danach wieder aus, weil nun auch der rasch diffundierende Salpeter in die Zelle eindringt und ihren osmotischen Druck erhöht, und schließlich platzt der Protoplast, weil nach Diffusionsausgleich innen und außen 4% Salpeter sich befinden, aber innen noch ein Überdruck hinzukommt von den langsam diffundierenden und darum noch verbleibenden Zellsaftbestandteilen (siehe hierzu S. 47); nimmt man statt des leicht diffundierenden Salpeters den schwer diffundierenden Traubenzucker, so bleibt die Aus-

[1] Siehe Freundlich, Kapillarchemie 1909, S. 265 ff.

dehnung des Protoplasten und seine Sprengung aus. Ganz analog ist folgender Versuch[1]: Legt man einen Froschmuskel in eine hypertonische Kochsalzlösung, so schrumpft er; nach einiger Zeit stirbt er dann ab und beginnt anzuschwellen, weil nun das Kochsalz als leicht diffusibler Stoff hineingeht, andere Stoffe aber mangels geeigneter Diffusibilität nicht in entsprechendem Maße heraustreten; verwendet man statt der Kochsalzlösung eine hypertonische Lösung des schwerer diffundierenden Rohrzuckers oder Milchzuckers, so bleibt die nachträgliche Schwellung aus. Ähnliches mag öfter passieren, wenn Zellen oder Organe innerhalb ihres normalen Mediums langsam und auf ähnliche Weise zugrunde gehen; ihre Schwellung, welche typisch ist für den Beginn des Absterbeprozesses, ist dann wohl der Ausdruck des allmählichen Schwindens der normalen Semipermeabilität ihrer Plasmahäute. Es ist freilich auch eine ganz andere Erklärung möglich, nämlich daß die beim Absterben sich bildende Säure die den Muskel aufbauenden Eiweißkörper zu starker Aufquellung bringt (siehe dazu S. 254ff., ferner Kap. 12).

Osmotischer Druck turgeszenter Pflanzenzellen. Wir hörten, daß die plasmolytische Grenzkonzentration in allen den zahlreichen Fällen keinen richtigen Maßstab für den normalen osmotischen Innendruck einer Zelle darstellt, in denen die Semipermeabilität gegenüber dem Plasmolytikum nicht völlig gewahrt ist. Es gibt aber noch verschiedene weitere Umstände, die eine sehr kritische Verwertung der plasmolytischen Methode erfordern. Dazu gehört vor allem der Einfluß der Turgeszenz. Bisher wurde bei der Anwendung der plasmolytischen Methode stillschweigend vorausgesetzt, daß die Zellhaut ein undehnbares Widerlager für die von innen dagegen gepreßte Plasmahaut abgibt. Dies trifft aber sehr häufig nicht zu, sondern die Zellhaut ist elastisch, sodaß sie beim Bestehen eines osmotischen Überdruckes auf Seite des Protoplasten gedehnt wird und nun ihrerseits dem osmotischen Innendruck entgegenwirkt. Gehen wir also etwa von dem physiologischen Auftreten einer bestimmten osmotischen Druckdifferenz aus, so wird beim Vorhandensein solch einer elastischen Membran diese Differenz sich nicht ausgleichen; sondern indem die Membran mehr und mehr gedehnt wird, kommt es schließlich zu einem Gleichgewichtszustand, in welchem der osmotische Innendruck gleich dem osmotischen Außendruck plus dem von den elastisch gespannten Wänden ausgeübten hydrostatischen Druck ist. Stören wir nun diesen Gleichge-

[1]) Overton, Pflügers Arch. **92**, 155 (1902).

wichtszustand, indem wir die Zelle in eine Lösung von etwas gesteigertem osmotischen Druck einlegen, so wird die elastische Spannung zu einem Teil nachlassen, während die Zelle durch Wasserabgabe ihr Volumen etwas verkleinert; aber immer noch wird die Zellulosehaut den Protoplasten fest umschließen, und erst in dem Moment, in welchem durch weitere Steigerung der Außenkonzentration die elastische Zellmembran völlig entspannt worden ist, kann die Plasmolyse beginnen: erst in diesem Moment kann man mit de Vries den osmotischen Außendruck dem osmotischen Innendruck gleichsetzen. Daraus ergibt sich, daß für die vielen Fälle, in welchen normalerweise die Zellhäute elastisch gedehnt sind, d. h. eigentlich bei allen jugendlichen turgeszenten Zellen, die aufgefundenen plasmolytischen Grenzkonzentrationen größer sind, als dem Zellinhalt während der ursprünglichen normalen Turgeszenz der Zelle entspricht. Will man aber den ursprünglichen Innendruck erfahren, so kann man ihn aus dem osmotischen Druck der plasmolytischen Grenzlösung berechnen, falls man die Volumverminderung mißt, welche die anfangs turgeszente Zelle bei der allmählichen Konzentrierung der Außenlösung bis zur Erreichung der Grenzkonzentration durch Wasserabgabe erleidet[1]).

Eine zylindrisch geformte Aspergilluszelle habe z. B.[2]) ursprünglich eine Länge von $422\,\mu$ und einen Durchmesser von $3\,\mu$, dann ist ihr Inhalt $V_0 = 2982\,\mu^3$; im Moment der beginnenden Plasmolyse, welche in einer $20\,^0/_0$igen $NaNO_3$-Lösung eintritt, betrage der Inhalt V_p nur noch $1772\,\mu^3$. Dann hat sich also das Volumen im Verhältnis $V_0 : V_p = 1{\cdot}68$ verkleinert, dementsprechend muß der osmotische Druck im selben Verhältnis, also um das 1·68fache gewachsen sein. Wenn daher die $20\,^0/_0$ige $NaNO_3$-Lösung bei 18° einen osmotischen Druck P_p von ungefähr 102 Atmosphären hat, so betrug der Druck P_0 zu Beginn des Versuches nur $102 : 1{\cdot}68 = 60$ Atmosphären.

Der Turgor ist die Ursache dafür, daß trotz der Zartheit und Biegsamkeit ihrer Zellwandungen die grünen Pflanzen steife, aufrechte Gebilde sind; wie ein weicher Gummischlauch, dessen eines Ende verschlossen ist, und in den man vom anderen Ende her Luft einpumpt, sich streckt und straff wird, so erlangen die Pflanzenteile ihre Festigkeit, indem die gelösten Stoffe gleich der Luft auf die umschließenden semipermeablen und dehnbaren Wandungen ihren Druck ausüben[3]).

---

[1]) Pantanelli, Jahrb. f. wiss. Botan. **40**, 303 (1904); Ursprung u. G. Blum, Ber. d. bot. Ges. **34**, 525 u. 539 (1916). Siehe auch Ursprung u. Blum, Biolog. Zentralbl. **40**, 193 (1920).

[2]) Versuch 67 von Pantanelli.

[3]) Correns, Jahrb. f. wiss. Bot. **22**, 161 (1891); ferner: Pfeffer, Pflanzenphysiologie II, 65 (1901); Jost, Pflanzenphysiologie 2. Aufl., 496ff. (1908).

Sinkt dieser Druck, so sinkt auch der Turgor, und gestreckte Pflanzenzellen verkürzen sich alsdann, wie wir dies ganz zu Anfang (siehe S. 11) bei Besprechung der Reizbewegungen gesehen haben. Wird der Druck unwirksam, indem im Absterben der Protoplasten ihre Plasmahäute permeabel werden und die gelösten Stoffe aus der Zelle herausdiffundieren, dann schwindet der Turgor, die Pflanzen „welken" und werden schlaff, wie der Gummischlauch, wenn er löchrig wird. Gerade so welken aber auch die Pflanzen in dem vorher geschilderten Versuch, wenn durch Konzentrierung der Außenlösung die Turgeszenz aufgehoben wird.

Diesen Einfluß der Außenkonzentration auf den Turgor kann man nach de Vries[1]) sehr hübsch in folgender Weise untersuchen: Wenn man etwa die hohlen Stengel des Löwenzahns Taraxacum officinale durch Längsspaltung in schmale Streifen zerlegt, so krümmen sie sich zu einer Spirale, auf deren konvexer Seite die Wundfläche gelegen ist, weil die Zellwände der inneren, durch den Schnitt frei gelegten Zellen sich dem Turgordruck folgend über die Norm dehnen, während die weiter außen gelegenen Zellen durch die dort befindlichen relativ undehnbaren Gefäßbündel an einer stärkeren Spannung der Wände gehindert werden. Legt man solch eine Spirale in Wasser, so nimmt die Krümmung noch zu, weil die freigelegten Zellen durch osmotische Wasseraufnahme die Zellwandspannung noch vermehren. Legt man aber die Spirale in eine Lösung, so entrollt sie sich je nach der Konzentration in verschiedenem Maß. Man kann diese Erscheinung zu einer quantitativen Methode verwerten, um zu prüfen, ob Lösungen, welche den gleichen osmotischen Druck haben, auch gegenüber den Zellen isosmotisch sind. Wir sahen schon, daß das z. B. dann nicht zutreffen wird, wenn die Plasmahaut der Zellen für die verschiedenen gelösten Stoffe verschieden permeabel ist. Die Methode wird also dazu zu gebrauchen sein, die Permeabilität der Zellen quantitativ zu untersuchen, und die Anwendung für diesen Zweck wird uns später beschäftigen (s. S. 408). Brooks[2]) hat der Methode folgende Form gegeben (s. Abb. 67): ein Streifen aus einem Taraxacum-Stengel (*s*) von 2,5 cm Länge und 3 mm Breite wird an einem Ende

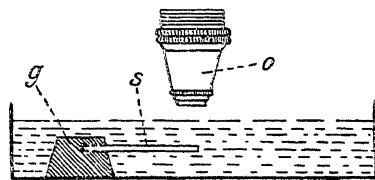



Abb. 67.

[1]) de Vries, Jahrb. f. wissensch. Bot. **14**, 427 (1884).
[2]) Brooks, Amer. Journ. of Bot. **10**, 562 (1916).

in einem gespaltenem Gummistopfen (*g*) so festgeklemmt, daß seine Spiralkrümmung in der Horizontalebene liegt. Der Stopfen ist auf dem Boden einer Glasschale befestigt, welche mit verschiedenen Lösungen gefüllt werden kann, so daß der Streifen davon bedeckt wird. Über dem freien Ende des Streifens befindet sich das Objektiv (*o*) eines Mikroskops. Man kann also seine Bewegung bei Krümmungsänderungen genau beobachten und mikrometrisch ausmessen.

Zur Aufrechterhaltung des Turgors bedarf es bei den Pflanzenzellen vielfacher und prompter osmotischer Regulationen; denn Belichtung, Temperatur, Wassergehalt der Umgebung u. a. wirken auf den osmotischen Druck der Zellen zurück und gefährden damit die notwendige Spannung der Zellhäute. Der Turgor verleiht ja, wie wir sahen, den Trägern von Blättern und Blüten ihre starre Form, die wegen der notwendigen bestimmten Orientierung der Blätter und Blüten im Raum für die Pflanzen Lebensfrage ist, er verhindert die Sperrung der Nahrungszu- und abflüsse durch Abknicken welk gewordener Teile, ein normaler Turgor ist auch eine Vorbedingung für das Wachstum (siehe S. 43). Turgorstörungen verlangen also Turgorregulationen, und diese werden gewöhnlich durch Änderung des osmotischen Innendrucks ausgeführt[1]).

Taucht man z. B. Tradescantiazellen in eine hypotonische Lösung, so nehmen sie zunächst entsprechend der Wasseraufnahme als Folge des plötzlichen Entstehens einer erheblicheren Druckdifferenz zwischen innen und außen an Volumen zu. Der Gefahr der zu starken Verwässerung des Inhaltes und des Platzens der Zellmembran entziehen sich die Zellen dann aber durch eine Stoffwechselregulation: man sieht in ihrem Zellsaft Kristalle von oxalsaurem Kalzium ausfallen, der Gehalt an Oxalsäure, von dem der osmotische Druck des Zellsaftes hier weitgehend abhängig zu sein scheint, wird demnach durch Bildung eines unlöslichen Salzes vermindert; die Zelle gleicht also die abnorme Druckdifferenz und Überspannung durch Herabsetzung ihrer osmotischen Spannung, durch „Katatonose" (Errera) aus[2]).

Wenn man aber umgekehrt die Pflanzenzellen in ein hypertonisches Medium bringt, so wahren sich nach van Rysselberghe die Zellen ihren normalen Turgor teils durch Aufnahme der gelösten Substanz

---

[1]) Siehe dazu: Eschenhagen, Inaug.-Dissertation, Leipzig 1898; Stange, Botan. Zeitung **50**, 253 (1892); van Rysselberghe, Mém. de l'Acad. roy. de Belg. **58**, 1 (1899); Pantanelli, Jahrb. f. wissensch. Bot. **40**, 303 (1904); Mayenburg, ebenda, **36**, 1 (1901).

[2]) van Rysselberghe, Mémoires de l'Acad. royale de Belgique **58**, 1 (1899).

von außen, — wie das geschieht, wird später erörtert werden, — und teils durch „Anatonose“ d. h. Erhöhung des osmotischen Drucks infolge von Produktion löslicher Substanz; bei vielen Pflanzen scheint dabei eine Umwandlung von Stärke in Oxalsäure eine größere Rolle zu spielen.

Es kann aber auch vorkommen, daß die Regulation nicht schnell genug vor sich geht, um die Gefährdung des Protoplasten zu verhindern. Manche Pollenkörper zerplatzen z. B., und ihr Inhalt spritzt heraus, sobald sie in Wasser kommen, weil die Zellhaut dem großen osmotischen Überdruck nicht standhält. Man kann dies Druckphänomen noch großartiger gestalten, wenn man Pilze, wie Aspergillus niger oder Penicillium glaucum auf konzentrierter Salpeterlösung kultiviert; ihr Zellinhalt erhöht dann allmählich seinen osmotischen Druck auf über 200 Atmosphären[1]. Bringt man so veränderte Pflanzen in reines Wasser, so werden die Zellwände durch den kolossalen Innendruck mit großer Gewalt auseinander getrieben[2].

Die plasmolytische Methode bedarf noch aus weiteren Gründen einer vorsichtigen Verwertung für die Beurteilung des Zellinnendrucks. Schon Pfeffer[3] hat darauf aufmerksam gemacht, daß dieser Druck keineswegs blos osmotischer Druck zu sein braucht, sondern teils Quellungsdruck, teils ein von der Oberflächenspannung zwischen Protoplast und Umgebung herrührender Druck, sogenannter Zentraldruck sein kann[4].

Der Einfluß der Oberflächenspannung; Zentraldruck. Von der Wirkung des letzteren kann man sich nach Kaufler[5] etwa folgendermaßen eine Vorstellung machen: In eine in einem vollkommen geschlossenen Raum befindliche Lösung tauchen zwei Kapillaren aus verschiedenem Material *I* und *II*; *I* werde von der Flüssigkeit benetzt, *II* nicht (Abb. 68). In *I* erhebt sich dann die Lösung bis zur Höhe $h_1 = \frac{2\gamma}{sr_1}$, in *II* sinkt sie um die Höhe $h_2 = \frac{2\gamma}{sr_2}$, wenn γ die Oberflächenspannung, s das spezifische

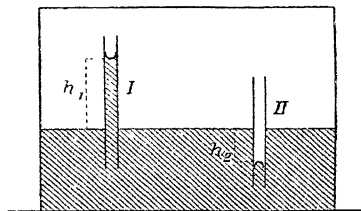



Abb. 68.

[1] Eschenhagen, l. c.; Pantanelli, l. c.; Raciborski, Bull. Acad. Cracovic. 1905, 461.

[2] Nach Pfeffer, Pflanzenphysiologie **1,** 121 (1897).

[3] Pfeffer, Abhandl. d. K. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. **16,** 185 (1890). Pflanzenphysiologie I, 116fg. 1897.

[4] Über das mögliche Vorkommen einer weiteren Druckkomponente, des „elektroosmotischen Druckes“ siehe Kap. 10, auch S. 201.

[5] Kaufler Zeitschr. f. physik. Chemie **43,** 686 (1903). Siehe auch: Tswett, Bull. de Labor. bot. de Genève I, 127 (1896).

Gewicht, r_1 und r_2 die Radien der kugelförmigen Oberfläche der beiden Menisken sind. Da Gleichgewicht herrscht, so muß der Dampfdruck über dem konvexen Meniskus *II* um das Gewicht der Dampfsäule von der Höhe $h_1 + h_2$ größer sein, als der Dampfdruck über dem konkaven Meniskus *I*. Bringt man daher die beiden Menisken in dasselbe Niveau, so muß Lösungsmittel von *II* nach *I* destillieren; dadurch entsteht dann eine osmotische Druckdifferenz, welche auf einen Ausgleich der bestehenden Dampftensionsdifferenz hinzielt.

Übertragen wir diese Verhältnisse auf die Zelle mit ihrem Medium, wobei die Oberfläche des Protoplasten den konvexen Meniskus, die der Zelle anliegende Oberfläche des Mediums den konkaven Meniskus, die zwischen den beiden Oberflächen gelegene semipermeable, d. h. bloß Wasser durchlassende Plasmahaut den zwischen den beiden Menisken befindlichen Gasraum repräsentiert (siehe S. 20), so folgt daraus, daß im Gleichgewicht der osmotische Druck in der protoplasmatischen Lösung über den Druck des Mediums überwiegen muß.

Der Betrag dieses Überdruckes läßt sich etwa auf folgendem Wege berechnen: In einer Seifenblase steht die eingeschlossene Luft unter einem Druck, welcher durch die Oberflächenspannung der Seifenlamelle, und zwar sowohl durch die Spannung ihrer äußeren als auch ihrer inneren Oberfläche bedingt ist. Da Gleichgewicht herrscht, so ist die in diesen beiden Flächen enthaltene Oberflächenenergie gleich der Volumenenergie (S. 18) der eingeschlossenen Luft, also wenn O die äußere oder innere Oberfläche, γ die Oberflächenspannung, r den Radius der Seifenblase, v ihr Volumen und p den Druck der eingeschlossenen Luft bedeutet, $2O\gamma = pv = p\,{}^4/_3\pi r^3$. Bläst man die Seifenblase weiter auf, wobei r um ϱ wächst, so stellt sich ein neues Gleichgewicht ein; das Volumen hat sich nun von ${}^4/_3\pi r^3$ auf ${}^4/_3\pi(r+\varrho)^3 = {}^4/_3\pi r^3 + {}^{12}/_3\pi r^2\varrho + \cdots = {}^4/_3\pi r^3 + O\varrho + \cdots$ vergrößert, also um $O\varrho$ zugenommen, die Volumenenergie demnach um $pO\varrho$; und die beiden Oberflächen sind von $2 . 4\pi r^2$ auf $2 . 4\pi(r+\varrho)^2 = 8\pi r^2 + 16\pi r\varrho + \cdots = 8\pi r^2 + 4\frac{O}{r}\varrho + \cdots$ angewachsen, haben also um $4O\frac{\varrho}{r}$ zugenommen, die Oberflächenenergie demnach um $4O\frac{\varrho}{r}\gamma$. Da wiederum Gleichgewicht herrscht, so ist:

$$pO\varrho = 4O\frac{\varrho}{r}\gamma.$$

oder:

$$p = \frac{4\gamma}{r}.$$

Der Gasdruck im Inneren der Blase ist also um so größer, je kleiner der Radius ist.

Setzen wir nun für den Gasdruck osmotischen Druck, so ergibt sich, daß ein Teil desjenigen osmotischen Druckes, welcher innerhalb der wässerigen Lösung eines runden Protoplasmatropfens herrscht, der durch eine semipermeable Membran gegen sein Außenmedium abgegrenzt ist, durch den Oberflächendruck kompensiert sein muß. Ist diese Membran unendlich dünn, wie es für die Plasmahaut gelten mag, dann tritt an die Stelle der zwei Oberflächen der Seifenmembran eine einzige, und die Gleichung für den im Gleichgewicht bestehenden osmotischen Überdruck im Protoplasma geht über in:

$$p = \frac{2\gamma}{r}.$$

Darin bedeutet jetzt γ die Oberflächenspannung zwischen Protoplasma und umgebender Lösung, r den Radius des kugeligen Protoplasten. Die Oberflächenspannung

der Lösung gegen Luft mag gleich der des Wassers, 0·082 g . cm^{-1}, die Oberflächenspannung des Protoplasmas gleich der einer Eiweißlösung von der Spannung 0·059 g . cm^{-1} sein (Quincke)[1]; dann ist[2] $\gamma = (0{\cdot}082 - 0{\cdot}059)$ g . cm^{-1} = 0·023 g . cm^{-1}, und für verschiedene Werte von r, welche den bei Zellen vorkommenden Dimensionen entsprechen, ergibt die Berechnung folgende Werte für den Zentraldruck p:

r	p
0·08 μ	5·75 Atmosph.
1·0 μ	0·46 „
10·0 μ	0·046 „

Diese Tabelle zeigt, daß bei kleinen Zellformen die isotonische Lösung schon einen um etwa eine halbe Atmosphäre zu kleinen Wert für den osmotischen Druck des Protoplasmainneren angibt, und bei den kleinsten Zellen (Micrococcus progrediens) müßte der Fehler bei einem plasmolytischen Experiment sogar mehr als 5 Atmosphären betragen.

Der Einfluß der Quellung; Quellungsdruck. Der zweite wichtigere Einwand, welcher sich gegen die Gleichsetzung von Isotonie und osmotischem Druck im Protoplasten richtet, hängt, wie gesagt, mit dem Quellungsdruck zusammen. Entsprechend dem großen Kolloidgehalt mancher Protoplasmen und dem dadurch bedingten hohen Grad von Zähflüssigkeit wollen wir einmal den Zellinhalt mit einer steifen Gallerte aus Gelatine und reinem Wasser gleichsetzen und diese von einer semipermeablen Membran umhüllt sein lassen. Wir haben nun früher gesehen (s. S. 249), daß quellbare Stoffe bei der ersten Aufnahme von Wasser gewaltige Drucke erzeugen können, und daß ihnen umgekehrt nur unter gewaltigem Druckaufwand das Quellungswasser entzogen werden kann, weil dabei besondere Affinitäten zwischen dem Wasser und dem „hydrophilen“ (S. 210) quellbaren Stoffe überwunden werden müssen. Eine quellungsfähige Substanz, wie etwa die Gelatine, kann daher auch gegen einen osmotischen Druck Arbeit leisten, indem sie einer Lösung Lösungsmittel entzieht. Ein bekanntes Beispiel der Art ist die alte Beobachtung von Ludwig[3], daß, wenn man gut getrocknete Tierblase in eine konzentrierte Kochsalzlösung hängt, unter Aufquellung der Blase reichlich Salz auskristallisiert; die Blase imbibiert also nicht die konzentrierte, sondern nur eine verdünnte Salzlösung, entzieht also der konzentrierten Lösung Wasser. Eine quell-

[1] Über eine Methode von Czapek, die Oberflächenspannung des Protoplasmas zu bestimmen, siehe S. 511.

[2] Wenigstens unter der Voraussetzung, daß Wasser und Protoplasma wenig mischbare Flüssigkeiten sind [siehe Antonow, Journ. de chim. phys. 5 (1907)].

[3] Ludwig, Zeitschr. f. rationelle Medizin **8**, 19 (1849).

bare Substanz und eine Lösung können demnach im Gleichgewicht miteinander stehen, auch wenn der osmotische Druck der Lösung größer ist als der der Quellungsflüssigkeit, welche z. B durch scharfes Auspressen aus der gequollenen Substanz zu gewinnen ist.

Übertragen wir nun diese Erfahrungen auf die Verhältnisse bei den Pflanzenzellen! Sicherlich kann man dann in einer großen Zahl von Fällen den Quellungsdruck wohl ganz außer acht lassen, nämlich immer dann, wenn das die quellbaren Substanzen führende Protoplasma als „Primordialschlauch" nur einen dünnen Wandbelag der Zellhaut bildet, der den großen, von einer echten Lösung gebildeten Zellsaftraum umschließt. Dagegen kann bei völlig unvakuolisierten Zellen, wie etwa den Meristemzellen[1]), der Quellungsdruck einen Teil des Druckes der plasmolytischen Grenzlösung kompensieren.

Plasmolyse bei tierischen Zellen. Ich komme nun zur Verwendung des plasmolytischen Verfahrens für die Bestimmung des osmotischen Druckes an tierischen Zellen. Freilich direkt läßt sich mit der plasmolytischen Methode hier meist nichts anfangen, weil ja eine Membran von der Art der Zellulosehaut der Pflanzen, deren Loslösung von der Protoplastenoberfläche als Kriterium für die Überwindung des Innendruckes durch den Außendruck dienen könnte, meistens fehlt. Nur wenige Tiere sind den Pflanzenzellen ähnlich gebaut, z. B. eingekapselte Amöben und Infusorien; bei ihnen ist denn auch eine Plasmolyse zu beobachten, welche ebenfalls, gerade so wie bei den Pflanzen, von einer Wiederausdehnung des Protoplasten, von Deplasmolyse durch irgendeine Art von Turgorregulation gefolgt sein kann[2]). Auch bei solchen Zellen, welche dicht unter ihrer Oberfläche als formgebende Elemente feste Stützfasern besitzen (siehe S. 402), kann man eine Plasmolyse erzeugen oder sozusagen eine umgekehrte Plasmolyse [Koltzoff[3])]; hier hebt sich nämlich in hypotonischen Lösungen die Plasmahaut nach außen hin von den unterliegenden Stützfasern ab. Ein Beispiel dafür gibt die Abb. 69, in welcher das vordere Ende eines Spermatozoons von Helix nemoralis, das in hypotonischer Lösung liegt, abgebildet ist.

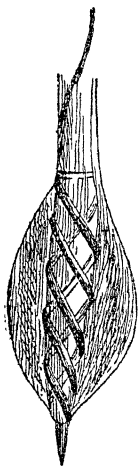



Abb. 69.

---

[1]) Pfeffer, Ahandl. d. K. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. **16**, 185 (1890).

[2]) Massart, Arch. de Biologie **9**, 515 (1889). Mouton, Compt. rend. de l'Acad. des sciences **115**, 407 (1897). Siehe auch: Yasuda, Journ. of the College of Science, Imperial University Japan **13**, 101 (1900).

[3]) Koltzoff, Arch. f. Zellforschung **2**, 1 (1908).

Im allgemeinen muß man sich aber bei tierischen Zellen nach einem anderen Kennzeichen für die osmotischen Eigenschaften umsehen, als bei den pflanzlichen Zellen.

Der osmotische Druck der Blutkörperchen; osmotische Resistenz. Der erste, der hierfür den Weg wies, war H. J. Hamburger[1]). Er zeigte, daß, wenn man einige Tropfen defibrinierten Rinderblutes in Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration fallen läßt, die Körperchen bis zu einer Salzkonzentration von etwa 0·58 % herab scheinbar intakt zu Boden sinken und unter der klaren Lösung ein rotes Sediment bilden, daß dagegen unterhalb von 0·58 % Salz Hämoglobin aus den Körperchen austritt und die Lösung rötlich färbt. Daraus folgt nun zwar nicht, wie man ursprünglich meinte, daß der Inhalt der Blutkörperchen mit einer 0·58 % igen Kochsalzlösung isotonisch ist, und daß der beginnende Farbaustritt gerade so gut als Kriterium für die Erreichung der isotonischen Grenzkonzentration zu gelten hat, wie die beginnende Plasmolyse, vielmehr ist leicht zu zeigen, daß die Blutkörperchen erst um ein gewisses Maß aufgeschwollen, also lädiert sein müssen, ehe sie von ihrem gefärbten Inhalt etwas hergeben, und darum zeigt der Farbaustritt auch nicht die Isotonie des Mediums, sondern einen von der Resistenz der Körperchen bestimmten Grad von Hypotonie an. Das ist gerade so, wie bei den Pflanzenzellen; auch da tritt der Farbstoff, welcher im Zellsaft gelöst ist, relativ schwer aus, eventuell ja erst (siehe S. 388), wenn die Oberfläche für andere Verbindungen längst durchlässig geworden ist (siehe auch über Hämolyse Kap. 9). Wohl aber vermag die Methode von Hamburger ebenso anschaulich wie die plasmolytische Methode von de Vries (S. 378 u. 379) die Gültigkeit der van't Hoffschen Theorie der Lösungen zu demonstrieren. Darin liegt auch die große historische Bedeutung dieser Versuche an den Blutkörperchen, durch welche zum ersten Male die Errungenschaften der physikalischen Chemie in das Gebiet der Physiologie der Tiere hineingetragen wurden.

Wenn man nämlich statt des Kochsalzes andere indifferente Stoffe löst und diejenigen Konzentrationen ausprobiert, welche durch Hämoglobinaustritt Rötung der Lösung hervorrufen, so erweisen sich alle diese Grenzlösungen als untereinander isotonisch; die in ihnen enthaltenen Stoffmengen stehen zueinander im Verhältnis der Molekulargewichte, und die Gefrierpunktserniedrigungen sind untereinander gleich. Fol-

---

[1]) Hamburger, du Bois-Reymonds Archiv 1886, 466; 1897, 31. Zeitschr. f. physik. Chemie **6**, 319 (1890).

gende Tabelle enthält einige der von Hamburger am Rinderblut gewonnenen Werte:

Substanz	Mol.-Gew.	Grenz-konzentration
$NaCl$	58·5	0·585 %
KNO_3	101·1	1·00
$NaBr$	102·9	1·02
NaJ	149·9	1·55
KJ	166·0	1·65

Nimmt man nun statt Rinderblut das Blut anderer Tiere, so findet man häufig ganz andere Grenzkonzentrationen. Das liegt aber nicht in jedem Fall daran, daß der osmotische Druck dieser Zellen erheblich von dem der Rinderblutzellen verschieden ist; denn man findet die Abweichungen auch dann, wenn man nur das Blut von Säugern vergleicht, und von deren Sera wissen wir ja, daß sie alle ungefähr den gleichen osmotischen Druck haben. Die große Verschiedenheit der Konzentrationen, in denen Farbaustritt zustande kommt, liegt vielmehr darin begründet, daß die Blutkörperchen der verschiedenen Tiere gegen osmotische Einflüsse sehr verschieden resistent sind. Daher beginnt bei den menschlichen Blutkörpern der Hämoglobinaustritt im allgemeinen erst bei 0·45 % $NaCl$, bei den Körperchen vom Pferd schon bei 0·68 %. (Genaueres über die Resistenz der Blutkörperchen siehe Kap. 9).

Daß aber der Inhalt all dieser Zellen trotzdem die gleiche Spannung hat, gerade so wie ihr Serum, das läßt sich folgendermaßen beweisen. Für die Pflanzenzellen gilt diejenige Lösung als isotonisch, welche das Zellvolumen eben durch Wasserentzug zu verkleinern vermag; das Kennzeichen des Entzuges ist vielfach die Plasmolyse. Ganz ebenso läßt sich der Innendruck der tierischen Zellen bestimmen, es kommt nur darauf an, daß geringfügige Volumänderungen mit ausreichender Genauigkeit gemessen werden können. Das gelingt nun bei den Blutkörperchen, wenn man nicht die einzelne Zelle, sondern größere Massen zugleich dem Einfluß verschieden konzentrierter Lösungen unterwirft, in einem Verfahren, das zuerst von Hamburger[1]) angegeben, sodann von Hedin[2]), Grijns[3]) und Koeppe[4]) zu einer handlichen Methode modifiziert wurde. Das Prinzip dieses Verfahrens

[1]) H. J. Hamburger, Centralbl. f. Physiol. 1893, 161.

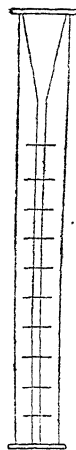
[2]) Hedin, Skandinav. Arch. f. Physiol. **2**, 134 u. 360 (1892) u. **5**, 207 (1895). Pflügers Arch. **63**, 360 (1895).

[3]) Grijns, Pflügers Arch. **63**, 86 (1896).

[4]) Koeppe, du Bois-Reymonds Arch. 1895, 154.

ist folgendes: ein bestimmtes Quantum Blut wird in einer graduierten Kapillare zentrifugiert und die Höhe der sich absetzenden Blutkörperchensäule gemessen; genau das gleiche Blutquantum wird sodann mit verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen versetzt und wiederum zentrifugiert. Diejenige Lösung, welche eine Blutkörperchensäule von der gleichen Höhe liefert, wie das unverdünnte Blut, ist mit dem Körpercheninhalt isotonisch.

Abb. 70.

Im einzelnen gestaltet sich die Messung folgendermaßen: man benutzt etwa ein Röhrchen von der in Abb. 70 dargestellten Form, den sogenannten Hämatokriten. An seine trichterförmige Erweiterung wird mittels eines Gummischlauchs eine Pravazsche Spritze angeschlossen. Dann saugt man zuerst Zedernöl an und benetzt damit die Wände der Kapillare, um zu verhindern, daß das nachträglich angesogene Blut gerinnt, oder man macht auch das Blut durch ein wenig Hirudin ungerinnbar. Dann wird das Blut im Hämatokriten ungeronnen zentrifugiert und die Höhe der sich abscheidenden Blutkörperchensäule bestimmt. Danach saugt man in verschiedene untereinander gleiche Hämatokrite die gleichen Blutquanten, wie das erste Mal, saugt die verschieden konzentrierten Salzlösungen in die trichterförmigen oberen Ansätze hinein nach und verschließt die Röhrchen am unteren Ende. Nunmehr rührt man oben im Trichter die Mischung mit einer Nadel gut durch, verschließt und zentrifugiert bis zu konstantem Volumen. Verwendet man eine gute Zentrifuge, so gelingt es, die Blutkörperchen vollkommen von ihrem Zwischenmedium, Plasma bzw. Lösung, zu trennen, was sich darin kundgibt, daß die Blutkörperchensäule lackfarben erscheint, weil die Blutkörperchen sich so eng aneinander schließen, daß die ganze Schicht annähernd homogen wird[1].

Auf diese Weise kann man feststellen, daß die Blutkörperchen aller Säugetiere, mögen sie auch in verschieden konzentrierten Lösungen Farbstoffaustritt zeigen, bei der gleichen Konzentration von 0·9—1·0% Kochsalz dasselbe Volumen wie im unvermischten Blut haben, während es in schwächeren Lösungen größer, in stärkeren kleiner ist. Der Blutkörpercheninhalt ist also isotonisch mit einer 0·9—1·0%igen Kochsalzlösung, wie auch das Blutserum der Säuger sich als isotonisch mit der gleichen Lösung zeigte (S. 33). Die Blutkörperchen und ihr Medium sind also untereinander isotonisch[2].

Dasselbe Verfahren kann auch zur Untersuchung des Innendruckes

---

[1]) Koeppe, Pflügers Arch. **107**, 183 u. 187 (1905). Modifikationen des geschilderten Verfahrens siehe bei Hamburger, Biochem. Zeitschr. **1**, 259 (1906); Kottmann, Arch. exp. Pathol. u. Pharmak. **54**, 356 (1906); Bönniger, Berl. Klin. Wochenschr. 1909, 161.

[2]) Über Einwendungen gegen diesen Schluß wegen möglicher Deformationswiderstände von Seiten der Plasmahaut siehe Ege, Biochem. Zeitschr. **115**, 175 (1921).

anderer freier Zellen, wie Leukozyten oder Spermatozoen, Verwendung finden (Hamburger)[1].

Osmotische Gewichtsänderungen ganzer Organe und Organismen. Hat man es nicht mit einzelnen Zellen, sondern mit ganzen Gewebsverbänden oder gar ganzen Tieren zu tun, so ist es das bequemste, die Wasserabgabe durch Hypertonie, die Wasseraufnahme durch Hypotonie des Mediums mit der Wage festzustellen. So beobachtete Nasse[2] schon vor mehr als 50 Jahren, daß Froschmuskeln in den Lösungen verschiedener Natriumsalze von äquivalenter Konzentration ungefähr gleiche Gewichtsänderungen erleiden, und in späterer Zeit wies zuerst J. Loeb[3]) bei ähnlichen Experimenten darauf hin, daß die Tatsache der gleichsinnigen Gewichtsveränderung unter dem Einfluß äquivalenter Lösungen eine Illustration zu van't Hoffs Theorie bildet. Genaue Versuche ergeben, daß die Froschmuskeln meist in einer Kochsalzlösung von 0·7% keine Gewichtsveränderung erleiden (Overton)[4]; von dieser „physiologischen Kochsalzlösung" war schon einmal (S. 33) die Rede. Wie die Muskeln verhalten sich nach Siebeck[5]) auch die Nieren vom Frosch; in isosmotischen Lösungen der Chloride und Bromide von Natrium und Lithium, von Natriumnitrat, von Rohrzucker u. a. behalten sie das gleiche Gewicht oder ändert sich ihr Gewicht um gleich viel.

Es ist aber nach Overton nicht ganz gerechtfertigt, wenn man aus der Erhaltung des Anfangsgewichts bei den Muskeln in einer 0·7%igen Kochsalzlösung den Schluß zieht, daß der osmotische Druck dieser Lösung nun auch die Innenspannung der Muskeln repräsentiert; denn der osmotische Druck des Froschblutes, mit welchem die Muskeln auch im Gleichgewicht sind, entspricht dem Druck einer nur etwa 0·65%igen Lösung. Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich so zu erklären, daß die zwischen den Muskelfasern befindliche Lymphflüssigkeit neben gelösten Stoffen von der Diffusibilität des Kochsalzes auch schwer diffusible Stoffe, wie z. B. Eiweißkörper, enthält, welche das Perimysium nicht oder nur schwer passieren können. Wird nun der Muskel in eine Kochsalzlösung gelegt, welche wirklich sowohl mit dem Muskelfaserinhalt als auch mit der Muskellymphe isotonisch ist, so wird Kochsalz, das in der Lösung in höherer Konzentration enthalten ist, als in der Lymphe, in diese hineindiffundieren, ohne daß die schwer diffusiblen Substanzen

---

1) Hamburger, Engelmanns Arch. 1893, 317.

2) O. Nasse, Pflügers Arch. **2**, 97 (1869).

3) J. Loeb, Pflügers Arch. **69**, 1 (1897).

4) Overton, Pflügers Arch. **92**, 115 (1902). Nach den Untersuchungen von C. Schwarz (Biochem. Zeitschr. **37**, 34, 1911) ist es zweckmäßig, osmotische Versuche an Muskeln in Gegenwart von reichlichen Mengen Sauerstoff vorzunehmen; man schaltet dadurch die störende Nebenwirkung der Wasseraufnahme durch Quellung, verursacht durch die postmortale Milchsäurebildung, aus. Siehe dazu Kap. 9 u. 12.

5) Siebeck, Pflügers Arch. **148**, 443 (1912).

die so erfolgte Konzentrationszunahme durch Herausdiffundieren wieder rückgängig machen. Vielmehr wird ein Ausgleich nur durch osmotischen Eintritt von Wasser zustande gebracht. Danach beruht also die Gewichtszunahme von Muskeln in einer faktisch mit ihrem Protoplasma isotonischen Lösung auf Vermehrung des interstitiellen Gewebswassers.

Auch andere Organe sind in ähnlicher Weise untersucht worden, z. B. auch Organe von Warmblütern; doch ändert sich hier bald der normale osmotische Druck durch das Einsetzen postmortalen Zerfalls, wie es aus den Untersuchungen von Hirokawa[1]) an aus der Niere herausgeschnittenen Blöcken hervorgeht. Bei der Niere, wie wohl auch sonst oft, muß man aber noch doppelt vorsichtig sein, aus den Wägungen Rückschlüsse auf den osmotischen Druck der Zellen zu ziehen; denn durch vergleichende Messungen des osmotischen Druckes der Nierensubstanz und des Harnes zeigte Hirokawa, daß die Gewichtsänderungen der Nierenstücke in verschieden konzentrierten Lösungen dem osmotischen Druck des Harns parallel gehen; über die Innenspannung der Zellen erfährt man so also gar nichts (siehe auch Kap. 11). Hier sei auch noch erwähnt, daß Bottazzi[2]) schon vor längerer Zeit darauf aufmerksam machte, daß die Hirne von Selachiern, welche vom Meerwasser aus Gründen, die nach den früheren Erörterungen (S. 34) leicht ersichtlich sind, gut konserviert werden, in der bekannten zur Fixierung benutzten Müllerschen Flüssigkeit starke Risse bekommen, weil diese, nach dem üblichen Rezept hergestellt, für das Selachiergewebe hypotonisch ist. Daraus ergibt sich die Lehre, daß der osmotische Druck der Konservierungsflüssigkeiten zum mindesten nicht als gleichgültig angesehen werden darf; oft kommt freilich auf ihn für die Konservierung der normalen Ausmessungen viel weniger an, als auf die Durchlässigkeit der Gewebe für die im Fixierungsmittel gelösten Stoffe, bzw. auf die Veränderungen, welche die Durchlässigkeit durch das Fixierungsmittel erleidet[3]).

Endlich ist noch zu sagen, daß man die Wägemethode auch an ganzen intakten Organismen zur Feststellung ihres Innendruckes verwenden kann. So zeigten u. a. Quinton[4]) und Henri und Lalou[5]), daß Crustaceen und Echinodermen in konzentriertem Meerwasser an Gewicht verlieren (siehe auch Kap. 11), Froschlarven, die man in 0·8%ige Kochsalz- oder in 8%ige Rohrzuckerlösung bringt, schrumpfen nach Overton[6]) innerhalb 24 Stunden sichtlich so ein, daß sie in ihrer Haut förmlich wie in einem zu weiten Kleide schlottern, und ausgewachsene Frösche verhalten sich ähnlich[7]).

---

1) Hirokawa, Hofmeisters Beitr. **11**, 458 (1903). Siehe auch Sabbatani, Journ. de physiol. et de path. gén. **3**, 939 (1902).

2) Bottazzi, Archives ital. de biologie **28**, 61 (1897).

3) Siehe hierzu: H. Stoeltzner, Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie **23**, 14 (1906); W. Berg, Anatom. Anz. **31**, 251 (1907) und: Die Fehlergröße bei den histologischen Methoden. Berlin 1907; Lundegårdh, Arch. f. mikrosk. Anat. II, **80**, 223 (1912).

4) Quinton, Compt. rend. de l'Acad. **131**, 952 (1900).

5) Henri u. Lalou, Compt. rend. de l'Acad. **137**, 721 (1903); auch Bottazzi u. Enriquez, Engelmanns Arch., Suppl. 1901, 109; Sumner, Bull. of the Bureau of Fisheries. Washington 1906, **25**, 53. Ref. Biochem. Zentralbl. **6**, 321.

6) Overton, Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich **44**, 88 (1899).

7) Durig, Pflügers Arch. **85**, 401 (1901); ferner: P. Bert, Compt. rend. de l'Acad. **97**, 133 (1883); V. Franz, Internat. Revue der ges. Hydrobiologie **2**, 557 (1909).

Turgordruck, Zentraldruck und Quellungsdruck bei tierischen Zellen. Es bleibt nunmehr noch, gerade so wie früher bei Besprechung des Verhaltens der Pflanzenzellen, zu erörtern, in wie weit in den nach einer der genannten Methoden gemessenen Wert für den Innendruck außer dem osmotischen Druck noch Quellungsdruck, Zentraldruck oder Turgordruck mit eingehen.

Die letzten zwei kann man hier bei den tierischen Zellen im allgemeinen wohl außer acht lassen. Der Zentraldruck verlangt ja nur bei außerordentlich kleinen Zellformen Berücksichtigung. Und eine Turgeszenz wie bei den pflanzlichen Objekten existiert hier nicht wegen des Mangels elastischer Zellmembranen. Man könnte einen Ersatz derselben vielleicht in den bindegewebigen Kapseln der Organe

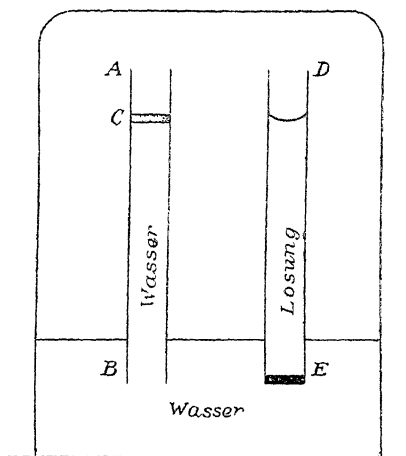



Abb. 71.

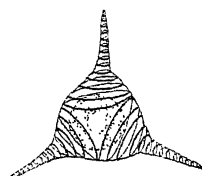



Abb. 72.

erblicken, welche von elastischen Fasern durchzogen sind und wohl unzweifelhaft sich in einem Spannungszustand befinden, der auch den tierischen Geweben eine Turgeszenz erteilt[1]; aber wenn auch genauere Messungen der Turgordrucke ausstehen, so ist es doch wenig wahrscheinlich, daß sie als Korrektionsglied für den meist mehrere Atmosphären betragenden Isotoniewert wesentlich in Betracht kommen. Ebensowenig hat eine Art negativen Zentraldruckes, welcher nach folgendem Prinzip zustande kommt, eine erhebliche Bedeutung: AB (Abb. 71) sei ein ziemlich weites Rohr, welches unten in ein Gefäß mit Wasser eintaucht; in dem Rohr sei eine poröse Tonplatte C verschieblich, welche zunächst bei B auf dem Niveau des Wassers ruhte, dann aber allmählich bis in die gezeichnete Lage am oberen Ende von AB gehoben wurde und dabei infolge der Adhäsion des Wassers in seiner porösen Masse und infolge der Kohäsion eine Wassersäule von der Höhe

---

[1] Landerer, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluß auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884.

CB in die Röhre hinein mitnahm[1]. *DE* sei ein zweites Rohr, das unten mit einer semipermeablen Membran geschlossen und mit einer Lösung von solcher Konzentration gefüllt ist, daß deren osmotischer Druck gerade dem Druck einer Lösungssäule von derselben Höhe gleichkommt, wie sie die Wassersäule in *AB* hat; *C* und *D* liegen also im selben Niveau. In einem nach außen hin abgeschlossenen Raum befindet sich solch ein System im Gleichgewicht; also hat das Wasser bei *C* den gleichen Dampfdruck, wie die Lösung bei *D*; Wasser und Lösung sind miteinander im Gleichgewicht. Ganz analog ist folgender Fall: ein mit einer semipermeablen Plasmahaut umkleideter Protoplasmatropfen schwebe in einer Lösung, beide haben den gleichen osmotischen Druck. Nun werden drei Spiralen aus elastischem Material mit eng nebeneinander laufenden Windungen, deren Gleichgewichtslagen eine kegelförmige Gestalt haben, an drei Stellen auf die Oberfläche des Protoplasmatropfens gelegt; wenn dessen Masse dem Material der Spirale adhäriert, so wird der ursprünglich kugelige Tropfen zu der Form der Abb. 72 ausgezogen, welche den bekannten Plateauschen Flüssigkeitsfiguren entspricht. Dabei kann, je nach den elastischen Eigenschaften der Spiralen, der Zug auf die Tropfenoberfläche mehr oder weniger kräftig sein, es wird durch die Plasmahaut hindurch mehr oder weniger Wasser ins Innere des Protoplasten eingesogen, und es entsteht eine osmotische Druckdifferenz zwischen außen und innen, welche durch die elastischen Kräfte der Spiralen äquilibriert wird. Dann entspricht die allein wasserdurchlässige Plasmahaut dem Gasraum des beschriebenen Modells, welcher die im gleichen Niveau gelegenen Flüssigkeiten, Wasser und Lösung trennt. Die Abb. 72 ist nun das Bild eines Spermatozoons von einer Crustacee Dromia vulgaris, nach Koltzoff[2], welcher eine größere Zahl verschieden geformter Spermatozoen beschreibt, deren Gestalt jedesmal von der Auflagerung mannigfacher elastischer Gebilde abhängt (siehe auch S. 396). Ähnliche elastische Fibrillen bestimmen nach Meves[3] auch die Form der roten Blutkörperchen und wahrscheinlich, nicht bloß durch Auflagerung, sondern auch durch Innenlagerung, die Form vieler anderer Zellen[4]. Die Formgebung durch Fasern ist also eine sehr verbreitete Erscheinung. Ihre mögliche Bedeutung für die osmotischen Eigenschaften der Zelle ist aber, wie ich schon hervorhob, jedenfalls nicht hoch zu veranschlagen; dafür sind die elastischen Kräfte der Stützfasern zu unbedeutend.

Von den am Innendruck beteiligten Komponenten bleibt also neben dem osmotischen nur noch der Quellungsdruck zu erörtern. Wir sahen, daß er von vornherein nur bei denjenigen Pflanzenzellen vernachlässigt werden darf, bei denen der Protoplast als dünner Wandbelag neben dem großen zentralen Zellsaftraum praktisch verschwindet (S. 396), daß aber bei allen unvakuolisierten Zellen mit ihm zu rechnen

[1] Siehe dazu: Askenasy, Verhandl. d. naturhistor. mediz. Vereins zu Heidelberg 1895: Hulett, Zeitschr. f. physik. Chemie **42,** 353 (1903); Renner, Jahrb. f. wissensch. Bot. **56,** 617 (1915); Ursprung, Ber. d. botan. Ges. **33,** 253 (1915).

[2] Koltzoff, Biol. Zentralbl. **23,** 680 (1903); ferner Arch. f. Zellforsch. **2,** 1 (1908).

[3] Meves, Anatom. Anzeiger **24,** 465 (1904) u. **27,** 177 (1905). Verhandl. der anatom. Ges. 1904, 37.

[4] Siehe darüber: Gurwitsch, Morphologie u. Biologie der Zelle 1904, 21 ff.

ist. Zu diesen gehören nun auch im allgemeinen die tierischen Zellen; ein größerer oder geringerer Teil des äußeren osmotischen Druckes kann also bei ihnen von innen her durch Quellungsdruck kompensiert sein. Setzt man dies voraus, so ließe es sich erklären, warum verschiedene Zellsorten, wie die Blutkörperchen, Muskeln oder Nieren, ihr Volumen bei weitem nicht umgekehrt proportional dem osmotischen Druck ihres Mediums ändern, wie es der Fall sein müßte, wenn das Protoplasma mit einer wässerigen Lösung zu identifizieren wäre, die von einer semipermeablen Hülle umschlossen ist, sondern warum die Volumänderungen viel geringfügiger sind[1]). Man kann sich auch leicht davon überzeugen, daß sich mit quellbaren kolloiden Substanzen künstlich Systeme von auffallend hoher osmotischer oder besser Imbibitionskraft verwirklichen lassen, wie es uns die früheren Erörterungen über den Quellungsdruck der hydrophilen Kolloide gelehrt haben (s. S. 251). Die Erscheinung der Disproportionalität zwischen osmotischer Drucksteigerung und Volumverringerung ließe freilich zunächst auch noch die Deutung zu, daß die Zellen nur zum Teil aus einer Lösung, zum anderen Teil aber aus einer festen Gerüstsubstanz bestehen, welche sich an den osmotischen Volumveränderungen überhaupt nicht beteiligen kann, und daß davon die Disproportionalität zwischen Druck und Volumen herrührt (Hamburger). Die genaue Messung der Wasseraufnahme in hypotonischen, der Wasserabgabe in hypertonischen Lösungen führt aber bei den Blutkörperchen von Säugern zu dem Resultat, daß nur etwa 40 bis 50% ihres Volumens aus einer wässerigen Lösung bestehen können (Hamburger), während die chemische Analyse einen Wassergehalt von etwa 60% ergibt. Man muß also einen Teil des Wassers als Quellungswasser auffassen, welches für die osmotischen Ausgleiche nicht disponibel ist; ähnlich scheinen die Verhältnisse auch beim Muskel und bei der Niere vom Frosch zu liegen[2]).

Entwicklung des Permeabilitätsproblems. Das Studium der diosmotischen Eigenschaften der Zellen führt unmittelbar auf eines der

---

[1]) Hamburger, Engelmanns Arch. 1899, 317 und 1898, Suppl. 465; Koeppe, ebenda 1899, 504 und 1900, 308; Hamburger, Osmot. Druck u. Ionenlehre, Bd. I, 1902; Overton, Pflügers Arch. **92,** 115 (1902); Buglia, Arch. internat. de physiol. **8,** 273 (1909); Siebeck, Pflügers Arch. **148,** 443 (1912).

[2]) Overton, Nagels Handbuch d. Physiologie II, 838 (1906); Siebeck, l. c. Siehe ferner die Versuche von Jensen, durch Analyse der Abkühlungskurven des Muskels das Verhältnis von freiem und gebundenem Wasser zu bestimmen [Jensen u. H. W. Fischer, Zeitschr. f. allgem. Physiologie **11,** 23 (1910); Jensen, ebenda **14,** 320 (1913)].

Grundprobleme der Zellphysiologie, nämlich das Problem der Stoffaufnahme und Stoffabgabe von seiten der Zellen. Es sei daran erinnert, daß die Aufmerksamkeit auf die osmotischen Eigenschaften der Zellen vornehmlich durch die Erscheinung der Plasmolyse bei den Pflanzenzellen gelenkt wurde. Danach erschienen die Zellen mit einem Pfefferschen Osmometer vergleichbar (S. 377), dessen semipermeable Membran in der Oberflächenschicht des Protoplasmas, in der Plasmahaut, ihr Analogon hat, und dieser Vergleich erschien um so zutreffender, als die diosmotischen Vorgänge in den Zellen, wie z. B. der osmotische Wasserentzug bis zur eben sichtbaren Plasmolyse, quantitativ genau so vom osmotischen Druckgefälle zwischen dem Inneren der Zellen und ihrer Umgebung abhängen, wie Richtung und Ausmaß der Osmose an einem Osmometer von der Differenz der osmotischen Drucke diesseits und jenseits der semipermeablen Membran abhängt; wir sahen ja als Ausdruck dieses Zusammenhanges, daß die plasmolytischen Grenzlösungen die gleiche molekulare Konzentration, also den gleichen osmotischen Druck haben (S. 379). Nur die Lösungen der Salze schienen zuerst eine Ausnahme zu machen, da die plasmolytischen Grenzkonzentrationen sich hier als viel kleiner erwiesen, als in den übrigen Fällen (S. 380). Die Aufstellung der Ionentheorie beseitigte jedoch leicht diese Schwierigkeiten, die zu niedrigen plasmolytischen Werte konnten auf die elektrolytische Dissoziation der Salze zurückgeführt werden, so daß nun nichts mehr dem im Wege stand, die osmotischen Eigenschaften der lebenden Zellen und einer Pfefferschen Zelle als gleichwertig anzusehen und demgemäß mit jenen wie mit dieser osmotische Drucke zu messen.

Es haben sich indessen neue Schwierigkeiten ergeben, auf die gleichfalls schon kurz hingewiesen wurde (S. 379). Es wurden Stoffe aufgefunden, deren plasmolytische Grenzkonzentrationen nicht, wie die der Elektrolyte, zu niedrig erscheinen, sondern welche im Gegenteil zu groß sind, oder es handelte sich sogar um Stoffe, welche überhaupt nicht plasmolysieren. Anfangs waren es nur ganz gelegentliche, zufällige Beobachtungen, die in dieser Richtung gemacht wurden; Glyzerin und Harnstoff wurden durch die Angaben von Klebs[1]), Janse[2]) und de Vries[3]) als Stoffe bekannt, welche gewisse Pflanzenzellen auf die Dauer überhaupt nicht zu plasmolysieren vermögen. Derartige Beobachtungen häuften sich. Schließlich wurde dann die Frage nach der Ab-

---

[1]) Klebs, Ber. d. botan. Ges. **5**, 181 (1887).
[2]) Janse, Versl. Med. Koningk. Akad. Wetensch. Amsterdam III **4**, 332, (1887).
[3]) de Vries, Bot. Zeitung **46**, 230 (1888).

hängigkeit der Plasmolysierfähigkeit von der physikalisch-chemischen Natur der Stoffe systematisch zum ersten Male von Overton[1]) bearbeitet, der durch eine Reihe ausgezeichneter Arbeiten auf dieser neuen Etappe im Studium der osmotischen Verhältnisse bei den Zellen den Weg bahnte.

Permeabilität und Plasmolyse. Wenn wir die einfachste Antwort auf die Frage suchen, wie es erklärt werden kann, daß manchmal ein Stoff in hypertonischer Konzentration nicht plasmolysiert, so wird sie nach dem, was wir bis hierher über die Plasmolyse erfahren haben, wohl so zu lauten haben, wie sie Overton gegeben hat, nämlich daß die erste Bedingung für den Eintritt einer Plasmolyse, die Semipermeabilität der Oberflächenschicht, möglicherweise nicht erfüllt ist. In der Tat, sobald die Plasmahaut für den Stoff, der um die Zelle herum gelöst ist, durchlässig ist, entfällt ja jeder Grund für eine Plasmolyse. Plasmolyse tritt ja dadurch ein, daß ein osmotisches Druckgefälle, das von außen nach innen in die Zelle gerichtet ist, sich ausgleicht, indem Wasser sich gegen das Druckgefälle von der Zelle durch die allein für Wasser durchlässige, semipermeable Membran in die Lösung herausbewegt. Wenn aber die Plasmahaut für den gelösten Stoff permeabel ist, dann kann ja an die Stelle der Wasserosmose die Diffusion des gelösten Stoffes treten, welcher sich entlang dem Druckgefälle in die Zelle hineinbewegt. Dann erleidet aber der Zelleib natürlich keine Volumänderung, wie sie sich sonst in der Loslösung des Protoplasten von der Zellulosewand äußerte. Die Unfähigkeit zu plasmolysieren kann also die Fähigkeit anzeigen, durch die Plasmahaut hindurchzudringen. Dies ist jedenfalls die nächstliegende Erklärung für das Ausbleiben der Plasmolyse, und wir werden sehen, daß sich in der Tat das Eindringen von Stoffen, welche nicht plasmolysieren, oft beweisen läßt.

Nun kommt es aber auch noch vor, daß eine Lösung anfangs plasmolysiert, daß aber nach einiger Zeit Deplasmolyse erfolgt; auch hierin äußern sich, wie eine einfache Überlegung von Overton zeigt, bestimmte Durchlässigkeitsverhältnisse.

Wenn man ein gewöhnliches mit einer tierischen Membran, z. B. Schweinsblase, überspanntes Osmometer mit konzentrierter Kupfersulfatlösung füllt und in Wasser eintaucht, so passiert folgendes: ins Osmometer dringt Wasser ein, und daher steigt die Flüssigkeit im Steig-

---

[1]) Overton, Vierteljahrsschrift der naturforsch. Gesellsch. in Zürich **40**, 1 (1895) und **44**, 88 (1899). Auch Nagels Handb. d. Physiol. des Menschen II 744 (1907).

rohr des Osmometers, und zugleich diffundiert Kupfersulfat durch die Membran hindurch ins Außenwasser. Wir haben also Diffusion und Osmose zugleich. Würde das Kupfersulfat momentan die Membran passieren und momentan sich im Außenwasser verbreiten können, bis außen dieselbe Konzentration herrscht, wie innen, dann würde die Osmose ganz wegfallen. In Wirklichkeit tritt dieser Konzentrationsausgleich auch ein, aber es geschieht allmählich, und während des Bestehens der Konzentrationsdifferenz geht der osmotische Strom ins Innere, das Steigen im Steigrohr markiert ihn. Ist der Konzentrationsausgleich dann schließlich erfolgt, so sinkt die Flüssigkeit im Steigrohr wieder auf ihr ursprüngliches Niveau herab. Nun wird es offenbar von der relativen Durchlässigkeit der Membran für den gelösten Stoff und das Wasser abhängen, ob im Anfang mehr die Diffusion oder mehr die Osmose zur Geltung kommt; vorausgesetzt z. B., das die Membran fast, aber nicht ganz für den gelösten Stoff undurchlässig ist, so wird die Flüssigkeit im Steigrohr hoch ansteigen und erst nach sehr langer Zeit wieder absinken und auf ihr ursprüngliches Niveau zurückkehren.

Die Übertragung dieser Verhältnisse auf die Zelle liegt nahe. Angenommen, es gäbe verschiedene Grade der Permeabilität für die verschiedenen Stoffe, dann muß sich eine geringe Permeabilität dadurch dokumentieren, daß in hypertonischer Lösung zuerst Plasmolyse als osmotischer Effekt eintritt, und daß die Plasmolyse dann allmählich, je mehr sich die osmotische Druckdifferenz durch die langsame Diffusion ausgleicht, wieder zurückgeht. Bei großer Permeabilität braucht aber, wie es tatsächlich sehr oft der Fall ist, gar keine Plasmolyse, auch bei stärkster Hypertonie nicht, einzutreten, weil durch den winzigen Raum eines Zelleibes hindurch Konzentrationsausgleich durch Diffusion fast momentan eintreten kann. Der anfängliche Eintritt einer Plasmolyse, die dann wieder zurückgeht, kann also eine relativ geringe Permeabilität anzeigen. Ein Maß für die Größe der Permeabilität kann man nach Lepeschkin[1]) und Tröndle[2]) auf folgende Weise zu gewinnen suchen: Sei C die plasmolytische Grenzkonzentration (S. 377) eines nicht permeierenden Stoffes, so genügt von einem Stoff, für welchen die Zelle etwas permeabel ist, offenbar nicht die Konzentration C, um eine eben beginnende Plasmolyse zu erzeugen, sondern man muß bis zu der höheren Konzentration C_1 gehen, bis

---

[1]) Lepeschkin, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **26** a, 198 (1908) u. **27**, 129 (1909).
[2]) Tröndle, Jahrb. f. wissensch. Botanik **48**, 175 (1910).

Grenzplasmolyse eintritt; die plasmolysierende Lösung hat also einen scheinbaren relativen Konzentrationsverlust $\frac{C_1 - C}{C_1} = \mu$ erlitten. μ ist dann ein Maß der Permeabilität und ist deshalb als „Permeabilitätsfaktor" bezeichnet worden.

Gegen diese Methode sind indessen von Fitting[1]) verschiedene Einwände erhoben worden, vor allem der, daß die Grenzkonzentrationen verschiedener Stoffe miteinander verglichen werden, daß also die Methode auf der Verwendung von isotonischen Koeffizienten beruht, für deren Werte, wie wir noch sehen werden (S. 421), oft nur schwer eine Erklärung gegeben werden kann.

Fitting wählt als Maße der Permeabilität die Geschwindigkeit der Deplasmolyse. Wenn z. B. anfänglich 0·1 Mol KNO_3 plasmolysiert, nach $^1/_4$ Stunde die Plasmolyse aber zurückgegangen ist und nun erst 0·1025 Mol Grenzplasmolyse hervorrufen, so kann man sagen, daß in dieser Viertelstunde 0·0025 Mol KNO_3 eingetreten sind.

Ein drittes Verfahren ist von Höfler[2]) angegeben worden; es gründet sich auf seine plasmometrische Methode (s. S. 381). Wenn man nicht Grenzplasmolyse erzeugt, sondern mit einer stark hypertonischen Lösung kräftig plasmolysiert, so erhält man, wie wir sahen, die isotonische Konzentration (k) durch Multiplikation der angewandten hypertonischen Konzentration (c) mit dem relativen Protoplastenvolumen (v). Besteht nun Permeabilität für den plasmolysierenden Stoff, so erreicht die Plasmolyse keinen konstanten Endwert, sondern sie geht mehr oder weniger rasch zurück. Das relative Volumen des Protoplasten nimmt also wieder zu, die errechnete isotonische Konzentration bekommt also jetzt den größeren Wert k_1. $k_1 - k$ ist dann ein Maßstab für die Permeabilität; es ist diejenige Konzentration, um die in der Zeit zwischen der ersten und der zweiten Messung die Innenkonzentration zugenommen hat. Wird z. B. mit 0·8 Mol Harnstoff plasmolysiert, und ist der Protoplast zuerst auf 0·807 seines Anfangsvolums geschrumpft, um bei der zweiten Messung das relative Volumen 0·892 aufzuweisen, so beträgt die in der Zwischenzeit eingedrungene Konzentration $0{\cdot}892 . 0{\cdot}8 - 0{\cdot}807 . 0{\cdot}8 = 0{\cdot}068$ Mol.

Endlich ist bei dieser Gelegenheit noch einmal die Methode der Turgormessung von de Vries und Brooks zu erwähnen (s. S. 391), bei welcher Pflanzenteile untersucht werden, die sich infolge ungleich-

---

[1]) Fitting, Jahrb. f. wissensch. Bot. **56**, 1 (1915); **57**, 533 (1917); **59**, 1 (1919).
[2]) Höfler, Ber. d. botan. Ges. **36**, 414 u. 423 (1918).

mäßiger Verteilung der Turgorspannung gekrümmt haben, und deren Krümmung durch Verstärkung des osmotischen Außendruckes verhindert werden kann. Wenn man nun mit verschiedenen isosmotischen Lösungen die Krümmung um einen bestimmten, jedesmal gleich großen Betrag vermindert, so zeigt sich, daß bei solchen gelösten Stoffen, für welche die Protoplasten permeabel sind, die Anfangskrümmung sich wieder herstellt, wobei dann die Geschwindigkeit des Rückgangs ein Maß der Permeabilität darstellt.

Nun ist freilich auch eine andere Erklärung für den Rückgang einer anfänglichen Plasmolyse in Erwägung zu ziehen. Eine Zelle kann sich nämlich, wie wir sahen (S. 393), auch gegen die an ihr vorgenommene Turgeszenzverminderung aktiv durch „Anatonose", also durch Produktion von osmotisch wirksamen Stoffen in ihrem Innern wehren. Erfolgt die Anatonose außerordentlich rasch, so wird selbst ein Stoff, für welchen die Zelle völlig undurchlässig ist, leicht einzudringen scheinen, weil auch bei Konzentrationen, die hoch über der anfänglichen Konzentration im Protoplasten gelegen sind, keine Plasmolyse eintritt. Dies ist freilich nur ein fiktiver Fall; nachgewiesen ist etwas derartiges bisher nicht. Handelt es sich dagegen um einen Stoff, welcher sehr langsam eindringt, wie es z. B. für manche Salze gilt (s. S. 424 ff.), so wird eine etwas hypertonische Lösung Plasmolyse hervorrufen, und diese Plasmolyse wird, entsprechend dem sehr langsamen Hineindiffundieren des Stoffes, ganz allmählich zurückgehen müssen. Man wird hier nach dem Verlauf des ganzen Vorgangs nicht ohne weiteres sagen können, ob Permeabilität oder Anatonose vorliegt. Eine Entscheidung läßt sich dann aber oft so herbeiführen, daß man die isotonischen Lösungen verschiedener Stoffe miteinander vergleicht. Tradescantiazellen werden z. B. durch Rohrzucker dauernd plasmolysiert, während in KNO_3 die Plasmolyse langsam zurückgeht.

Von weiteren Komplikationen bei der plasmolytischen Methode werden wir später hören.

Schließlich soll noch der folgende Versuch von Overton zur Illustration der Symptome einer relativ geringfügigen Permeabilität angeführt werden: Zu den Verbindungen, welche ziemlich langsam in Zellen eindringen, gehört das Glyzerin. Bringt man nun Algen in eine bestimmte hypotonische oder isotonische Glyzerinlösung, deren Konzentration man ganz allmählich durch langsames Verdunsten des Wassers anwachsen läßt, so tritt niemals Plasmolyse ein, selbst wenn der Gehalt an Glyzerin allmählich auf 50% ansteigt, weil offenbar jede entstehende kleine Konzentrationsdifferenz Zeit hat, sich auszugleichen. Führt man dann aber die Zellen mit einem Male in reines Wasser über, so vermag das Glyzerin, welches im Zellinnern in derselben Konzentration vorhanden ist, wie bis dahin außen, nicht

rasch genug durch die Plasmahaut nach außen zu diffundieren, als daß nicht durch den kolossalen osmotischen Überdruck die Zellhaut gesprengt würde[1]), ähnlich, wie wir früher sahen, daß Pollenkörner platzen, wenn sie in reines Wasser fallen (S. 393). Overton gibt in diesem Experiment ein Mittel an, um die Festigkeit pflanzlicher Zellhäute zu messen; denn man braucht nur diejenige Glyzerinkonzentration zu ermitteln, bei welcher die Zellen nach Überführung in Wasser zuerst platzen, um in dem betreffendem osmotischen Druck ein Maß für die Widerstandskraft der Zellulosehaut zu gewinnen.

Weitere osmotische Methoden zur Messung der Permeabilität. Es ist bisher nur von der Plasmolyse als Kriterium der Permeabilität und Impermeabilität die Rede gewesen, und dabei haben wir früher (S. 396) gesehen, daß die Plasmolyse fast ausschließlich bei Pflanzenzellen zu beobachten ist. Wir müssen uns deshalb nach Methoden umsehen, mit denen man auch die Permeabilität bei Zellen, die keine Zellhülle besitzen, feststellen kann. Diese Methoden ergeben sich ohne weiteres aus dem früher Erörterten. Wie die plasmolytische Methode nicht bloß zur Messung des osmotischen Druckes im Inneren von Zellen dient, sondern eben auch zur Beurteilung der Permeabilität, so sind auch gerade so die angeführten Verfahren, bei tierischen Zellen den Innendruck zu bestimmen (S. 397ff.), dafür geeignet, ihre Permeabilität zu prüfen. Auf Einzelheiten dieser Methoden soll erst bei Gelegenheit eingegangen werden; ein Beispiel genüge hier: Ein Froschmuskel bewahrt z. B., wie gesagt wurde (S. 400), sein Gewicht in einer mit ihm isotonischen Kochsalzlösung von 0·7%; bringt man ihn dagegen in eine isotonische Lösung von Alkohol, für den er leicht durchlässig ist, so quillt er und vermehrt sein Gewicht, gerade so wie in reinem Wasser. Mutatis mutandis ergibt sich so auch eine Verwendung des volumetrischen Verfahrens zur Messung osmotischer Drucke, also z. B. des Hämatokrit-Verfahrens (S. 399) für die Beurteilung der Durchlässigkeit.

Will man aber mit Hilfe der osmotischen Methoden inbetreff der Permeabilität für giftige oder schwer lösliche Stoffe Aufschluß gewinnen, so bedient man sich nach Overton mit Vorteil der „Methode der Partialdrucke", d. h. man läßt die zu prüfende Verbindung nicht für sich allein osmotisch wirken, sondern man mischt sie mit einer zweiten, so daß sie nur nach Maßgabe ihres Partialdrucks an der osmotischen Wirkung teilnimmt; man setzt also z. B. zu der isotonischen Lösung eines indifferenten und nicht eindringenden Stoffes eine kleine Menge des giftigen oder schwer löslichen Stoffes und sieht zu, ob die jetzt

---

[1]) Overton, Vierteljahrsschrift der naturforsch. Gesellsch. Zürich 40, 1 (1895).

hypertonische Lösung plasmolysiert oder gewicht- oder volumvermindernd wirkt.

Chemische Methode der Permeabilitätsmessung. Die bisher genannten osmotischen Methoden zur Messung der Permeabilität zeichnen sich durch große Einfachheit aus, aber sie sind indirekte Methoden. Ein direkter Weg ist die chemische Analyse. Man hat also z. B. zu prüfen, ob ein zur Außenlösung zugesetzter Stoff nach einiger Zeit infolge Diffusion auch im Innern des Protoplasten nachzuweisen ist, und ob derselbe Stoff wieder aus dem Protoplasten verschwindet, wenn man nun durch Weglassen des Stoffes in der Außenlösung ein umgekehrt gerichtetes Diffusionsgefälle für ihn von innen nach außen etabliert. Nur auf diesem Wege läßt sich gegebenenfalls zwischen Impermeabilität, geringfügiger Permeabilität und Anatonose unterscheiden.

Statt die Zellen selbst zu analysieren, ist es oft bequemer, zuzusehen, ob sich die Konzentration einer Lösung verringert hat, nachdem ein Quantum Zellen in ihr suspendiert worden ist. So verfuhr Hedin[1]) zur Ermittlung der Permeabilität der Blutkörperchen. Die Methode ermöglicht auf relativ einfache Weise Daten sowohl über die Geschwindigkeit als vor allem auch über die Größe der Aufnahme in die Zellen, über das Maß der Verteilung zwischen Zellen und Außenlösung zu gewinnen. Hedins Verfahren für die Untersuchung der Blutkörperchen fußt etwa auf folgenden Überlegungen: Löst man in einem bestimmten Volumen Serum eine bestimmte Menge von einem Stoff auf, so muß der normale Gefrierpunkt des Serums um einen gewissen Betrag herabgedrückt werden. Löst man die gleiche Menge im gleichen Volumen Blut auf und zentrifugiert nach einiger Zeit die Körperchen ab, so sind für den Gefrierpunkt des Serums jetzt dreierlei Voraussagen möglich: entweder ist er identisch mit dem Gefrierpunkt des Serums, dem allein der Stoff zugesetzt wurde; dann muß sich der Stoff gleichmäßig über Körperchen und Flüssigkeit verteilt haben. Oder der Gefrierpunkt ist niedriger als der Standardwert; dann enthalten die Körperchen weniger von dem Stoff, als das Serum, oder auch nichts (zwischen diesen zwei Möglichkeiten entscheiden Bestimmungen über eingetretene Volumänderungen der Blutkörperchen). Oder endlich: der Gefrierpunkt liegt höher als der des ersten Serumgemisches; dann ist mehr von dem Stoff auf die Körperchen übergegangen, als im Serum verblieben ist. Zentrifugiert man das Blut kurze oder längere Zeit nach dem Zusatz des Stoffes, so kann man eventuell auch entscheiden, ob der Stoff schnell oder langsam eindringt.

---

[1]) Hedin, Pflügers Archiv 68, 229 (1897).

Ein Beispiel von O. Warburg und Wiesel[1]) mag das Verfahren illustrieren:

1. 10 ccm Gänseblutkörperchen werden mit 10 ccm 0·9% $NaCl$-Lösung gemischt und nach 5 Minuten zentrifugiert. Die $NaCl$-Lösung zeigt vor und nach dem Zentrifugieren dieselbe Gefrierpunktserniedrigung Δ.

2. 10 ccm Gänseblutkörperchen werden mit 10 ccm Lösung (0·9% $NaCl$ + Methylalkohol) gemischt und wieder nach 5 Minuten zentrifugiert. Die Differenz zwischen Gefrierpunktserniedrigung der Lösung und Gefrierpunktserniedrigung der 0·9% $NaCl$-Lösung beträgt vor dem Zentrifugieren $\Delta_1 - \Delta = 1·91$, nach dem Zentrifugieren $\Delta_2 - \Delta = 1·08$.

Also: $$\frac{\Delta_1 - \Delta}{\Delta_2 - \Delta} = 1·77.$$

Daraus folgt, daß zwar reichlich Methylalkohol in die Körperchen eingetreten ist, daß die Verteilung aber doch nicht bis zu Konzentrationsgleichheit geht, sondern daß außen ein Plus an Alkohol bleibt.

Bei Stoffen, welche wegen großer Giftigkeit nur in kleinen Konzentrationen angewendet werden dürfen, kann man zur Ermittlung des Verteilungsverhältnisses zwischen Zellen und Außenlösung nach O. Warburg und Wiesel[2]) auch folgendermaßen vorgehen: man wäscht drei gleich große Quanten von Zellen mehrmals und mit großen Mengen von verschiedenen konzentrierten Lösungen des Giftes, z. B. von Phenylurethan, bis Verteilungsgleichgewicht eingetreten ist, und mißt in allen drei Fällen die Verminderung der Sauerstoffzehrung, welche bei den Zellen durch die Vergiftung zustandekommt (siehe Kap. 8). Die Größen dieser Atmungsverringerung sind dann ein Maß der drei Urethankonzentrationen. Alsdann wäscht man abermals drei Zellquanten von derselben Größe wie vorher, aber diesmal mit drei verschiedenen, gemessenen Mengen von einer und derselben Phenylurethanlösung (etwa der stärksten der drei vorher gebrauchten), und bestimmt wiederum nach Eintritt des Verteilungsgleichgewichts die Abnahme der Sauerstoffzehrung, welche dann in derselben Lösung umso geringfügiger ist, je kleiner das verwendete Lösungsquantum. Durch Vergleich dieser drei Abnahmen, welche unbekannten Gleichgewichtskonzentrationen entsprechen, mit den drei ersten Abnahmen, welche bekannte Konzentrationen bedeuten, ist sodann das Verteilungsverhältnis zu ermitteln.

Manche Zellen sind flächenhaft angeordnet. Hier kann man die Permeabilität mit chemischen Methoden auch so prüfen, daß man die lebende Gewebsfläche als Diaphragma in das Diffusionsgefälle eines zu prüfenden Stoffes hineinbringt und zusieht, ob und mit welcher Geschwindigkeit der Stoff hindurchdiffundiert. Zu beachten ist, daß auch bei völliger Impermeabilität der Zellen für einen Stoff eine gewisse Menge durch die interzellularen Räume durchtreten kann. Geeignet für diese Art Messung ist etwa der Thallus blattförmiger Meeresalgen der Gattung Laminaria[3]) oder die zarte muskulöse Bauchdecke vom Frosch[4]).

---

[1]) O. Warburg u. Wiesel, ebenda **144**, 465 (1912).

[2]) l. c., im Anschluß an Overton, Studien über die Narkose. 1901. S. 65.

[3]) S. C. Brooks, Bot. Gazette **64**, 306 (1917).

[4]) H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. **75**, 48 (1916).

Permeabilität und Adsorption. Eine sehr beachtenswerte Fehlerquelle für die chemische Methode der Permeabilitätsmessung ist in der schwierigen Unterscheidung zwischen der Absorption im Zellinnern und der Adsorption in der Zelloberfläche zu erblicken. Denn es leuchtet ein, daß oberflächenaktive Stoffe bis zu hoher Konzentration an der Protoplasmagrenzfläche oder bei Pflanzen sogar auch an und in der Zellhaut angereichert werden können, ohne daß die chemische Analyse oder das mikroskopische Bild die Natur der Fixierung der Stoffe erkennen ließe. Hier kann man eine Entscheidung vor allem anstreben, indem man etwa die fraglichen Stoffe in verschiedener Konzentration einwirken läßt und prüft, ob die Adsorptionsisotherme (s. S. 162) gültig ist.

In dieser Weise verfuhren H. Morawitz[1] bei der Aufnahme von Sublimat durch Blutkörperchen, R. O. Herzog und Betzel[2] bei der Aufnahme von Chloroform, Silbernitrat und Formaldehyd durch Hefe, Abderhalden und Kürten[3] bei der Aufnahme von Aminosäuren und Peptiden durch Blutkörperchen, und es ergab sich, daß nur die Bindung von Formaldehyd durch Hefe anders verläuft als eine Adsorption, da ein und dasselbe Quantum Hefe aus Lösungen sehr wechselnder Konzentrationen stets die gleiche Menge Aldehyd aufnimmt. In wieweit die übrigen Vorgänge sich als Adsorptionsvorgänge darstellen lassen, soll an einem Beispiel, der Aufnahme von Sublimat durch Blutkörperchen nach Morawitz, gezeigt werden. In der Gleichung der Adsorptionsisotherme $\frac{x}{m} = \alpha c^{1/n}$ (S. 162) bedeuten $\frac{x}{m}$ das Verhältnis von adsorbiertem Stoff zur Menge des Adsorbens, c die nicht adsorbierte Stoffmenge und α und $\frac{1}{n}$ Konstanten; wir fanden früher (S. 164), daß, wenn man in einem Koordinatensystem die Logarithmen von $\frac{x}{m}$ auf der Ordinate, die Logarithmen von c auf der Abszisse abträgt, sich eine gerade Linie ergeben muß. Dies ist nun bei dem eben genannten Beispiel tatsächlich der Fall, wie die Abb. 73 nach Morawitz lehrt.

Natürlich ist auch bei solch einem den Adsorptionsvorgängen entsprechenden Verlauf ein Eindringen ins Zellinnere nicht ausgeschlossen,

[1] H. Morawitz, Kolloidzeitschr. **6**, 259 (1910).

[2] R. O. Herzog u. Betzel, Zeitschr. physiolog. Chem. **67**, 309 (1910) u. **74**, 221 (1911).

[3] Abderhalden u. Kürten, Pflügers Arch. **189**, 311 (1921).

da ja auch im Zellinnern die Stoffe durch Adsorption an Grenzflächen gebunden werden können. Für ein wirklich oberflächliches Anhaften kann indessen für einige der von Abderhalden und Kürten untersuchten Stoffe folgendes angeführt werden: wenn man Blutkörperchen in isotonische Kochsalzlösung einträgt, die mit verschiedenen Konzentrationen von Leuzin oder von gewissen Peptiden oder von Pepton versetzt ist, so ergibt sich, daß die von den Blutkörperchen fixierte

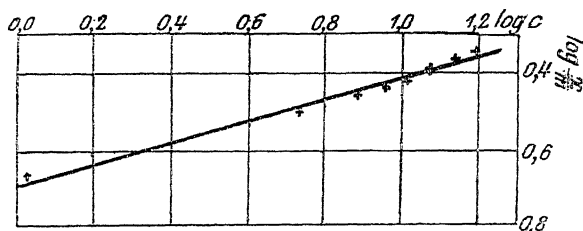



Abb. 73.

absolute Menge des Adsorbendums mit der Konzentration nicht zu-, sondern abnimmt. Dies merkwürdige Verhalten beruht nach Abderhalden und Kürten darauf, daß durch Zusammenballung der Blutkörperchen die adsorbierende Oberfläche verkleinert wird und zwar um so mehr, je höher die Konzentration ist; denn schüttelt man die Blutkörperchensuspension und verhindert dadurch die Agglutination, so erhält man den gesetzmäßigen Adsorptionsverlauf.

Relativ leicht ist über die Beteiligung von Adsorption an der Aufnahme bei Verwendung von Farbstoffen zu entscheiden, wenigstens bei Pflanzenzellen, weil man da eventuell den Farbstoff in die Zellmembran eingelagert sieht[1]).

Von vornherein wahrscheinlich ist die Adsorption, wenn man beobachtet, daß ein typisch kolloidal gelöster Stoff von den Zellen festgehalten wird, es sei denn, daß die Aufnahme etwas ganz anderes wäre als der Durchtritt durch eine Membran nach den gewöhnlichen Regeln der physikalischen Chemie. Dies werden wir später diskutieren. In der Tat läßt sich die eben genannte Auffassung in manchen Fällen auch anderweitig begründen.

Um die Aufnahme von Kolloiden handelt es sich z. B. bei zahlreichen Reaktionen zwischen Zellen und Immunkörpern (siehe dazu S. 283ff.).

---

[1]) Siehe dazu: v. Euler u. Florell, Arkiv f. Kemi 7, Nr. 18 (1919); Ruhland, Jahrb. f. wiss. Botan. 46, 1 (1908); ferner Wiechmann (unter Höber), Pflüg. Arch. **189**, 109 (1921).

Eisenberg und Volk[1]) haben gefunden, daß von einer und derselben Bakterienmenge sehr verschiedene Mengen Agglutinin gebunden werden, wenn man die Agglutininkonzentration variiert. Arrhenius[2]) bemerkte bei der Durchsicht der Daten, daß die Verteilung des Agglutinins auf Bakterien und Lösung ihren kürzesten Ausdruck in folgender Gleichung erhält:

$$C = kc^{2/3};$$

darin ist C das von den Bakterien gebundene, c das nicht gebundene Agglutinin und k eine Konstante. Ein Versuch von Eisenberg und Volk mit Typhusbazillen und Typhusagglutinin ergab z. B. folgende beobachtete und berechnete Werte:

C	$c_{\text{beob.}}$	$c_{\text{ber.}}$	k
2	0	0·02	—
20	0	0·7	—
40	0	2·1	—
180	20	19·7	24·4
340	60	52·9	22·6
1500	500	478	23·7
6500	3500	3890	28·2
11000	9000	9160	25·4

Entsprechendes gilt für die Bindung von Ambozeptor an Blutkörperchen, die Bindung von Opsonin an Typhusbazillen, die Entgiftung von hämolysierendem Saponin durch Cholesterin und manches andere[3]). In allen diesen Fällen handelt es sich um die Bindung kolloid gelöster Stoffe[4]). Wir haben nun früher (S. 178) gesehen, daß zum Unterschied von den echt gelösten Stoffen die Kolloide häufig mehr oder weniger irreversibel gebunden werden. Dasselbe beobachtet man auch hier bei diesen Reaktionen mit suspendierten Zellen[5]). Es liegt deshalb nahe, die von Arrhenius gegebene Gleichung als Ausdruck eines

---

[1]) Eisenberg u. Volk, Zeitschr. f. Hygien. **40,** 154 (1902).

[2]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **46,** 415 (1903).

[3]) Arrhenius, Immunochemie. Leipzig 1907, und Ergebnisse der Physiol. **7,** 480 (1908); Madsen u. Noguchi, Oversigt over k. dansk. Vidensk. Selsk. Forhandl. 1904, Nr. 6; Ledingham, Journ. of Hygiene **12,** 320 (1912). Ferner Landsteiner in Oppenheimers Handb. d. Biochem. II **1,** 395 ff.

[4]) Zangger, Centralbl. f. Bakt. 34 Nr. 5 (1903), 36 Nr. 8 u. 9 (1905) Landsteiner u. Jagič, Münch. med. Wochenschr. 1903 Nr. 18 u. 1904 Nr. 27; Biltz Göttinger Nachr. 1904 Nr. 1 u. Biochem. Zeitschr. **23,** 37 (1909); Neißer, Bechhold u. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 11.

[5]) Landsteiner u. Reich, Zentralbl. f. Bakteriol. **39,** 83 (1905).

Adsorptionsvorganges aufzufassen, wie es zuerst W. Biltz[1]) und Landsteiner und Jagič[2]) getan haben. Arrhenius selbst ist der Ansicht, daß ein Verteilungsvorgang vorliegt, daß die Bakterien z. B. für das Agglutinin ein zweites Lösungsmittel darstellen, innerhalb dessen die Agglutininmoleküle nur $^2/_3$ so groß sind, wie im Wasser. Wir haben zu dieser Ansicht schon einmal Stellung genommen (s. S. 285ff.).

Um eine Kolloidadsorption handelt es sich auch bei der Fixierung von Metallsolen durch Pilzmyzelien nach v. Plothno[3]). Schon Zsigmondy[4]) bemerkte, daß in Goldsolen Pilzkolonien auftreten, die allmählich alles Gold an sich reißen. v. Plothno untersuchte den Vorgang und seine Bedingungen genauer und stellte fest, daß das kolloidale Gold nicht in den Protoplasten der Myzelien, sondern innerhalb der Zellmembran abgelagert wird und zwar in der Farbe des Sols. Ferner ergab sich, daß die Goldeinlagerung dann zustandekommt, wenn die Pilze Säure produzieren oder in einem sauren Medium kultiviert werden, während, wenn sie auf geeigneten Nährsubstraten alkalische Reaktion erzeugen, die Metallfixierung ausbleibt. Dies legt die Annahme nahe, daß H-Ionen die Membransubstanz zur Aufnahme der elektronegativen Metallteilchen aktivieren, und in der Tat zeigten Kataphoreseversuche, daß die Membransubstanz bei Gegenwart von Säure positiv, bei Gegenwart von Alkali negativ geladen ist. Die Adsorption wird also, wie so häufig (siehe dazu S. 190), durch elektrische Kräfte bewirkt.

Optische Messung der Permeabilität. Kehren wir nun zu den Methoden der Permeabilitätsmessung zurück, so ist ein weiterer Weg, Aufschluß zu erlangen, die Verwendung von Stoffen, die irgendwie im Zellinnern sichtbar werden. Dazu gehören vor allem die Farbstoffe, und daher spielen die Beobachtungen über Vitalfärbung in der Lehre von der Zellpermeabilität eine große Rolle. Die Zellfärbung kann auch dadurch Bedeutung erlangen, daß ein natürlicher, im Zellinnern enthaltener Farbstoff als Indikator fungiert und durch Farbänderung etwa das Eindringen einer Säure oder Base anzeigt.

Optisch kann sich weiter das Eindringen eines Stoffes durch eine Niederschlagsbildung in der Zelle kenntlich machen. Das beste Beispiel dafür sind die Alkaloide und ihre Salze.

---

[1]) W. Biltz, loc. cit., ferner Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 615 (1904) u. Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 2963 u. 4143 (1905).

[2]) Landsteiner u. Jagič, loc. cit.

[3]) v. Plothno, Biochem. Zeitschr. **110**, 1 u. 33 (1920).

[4]) Zsigmondy, Liebigs Ann. **301**, 30 (1898).

Overton[1]) hat zuerst darauf hingewiesen, daß die Permeabilität für die Alkaloide sehr bequem an Pflanzenzellen zu untersuchen ist, deren Gehalt an Gerbsäure im Zellsaftraum als Reagens dient: denn die Alkaloide bilden mit Gerbsäure schwer lösliche Salze, welche sich als Niederschlag zeigen müssen, sobald Alkaloid durch die Plasma- und Vakuolenhaut hindurchdiffundiert ist. Diese Reaktion ist außerordentlich fein: Strychnin z. B. erzeugt noch in einer Verdünnung von 1 g auf 10000 bis 20000 Liter Wasser einen deutlich im Mikroskop sichtbaren Niederschlag im Zellsaftraum von Spirogyra.

Die Grenzkonzentration, bei welcher der Niederschlag eben sichtbar wird, ist aber für jedes Alkaloid eine andere. Dies ist so zu erklären, daß erst das Löslichkeitsprodukt aus der Alkaloid- und der Gerbsäurekonzentration überschritten sein muß, ehe die Ausfällung eintritt, und das Löslichkeitsprodukt ist selbstverständlich bei den verschiedenen Alkaloiden verschieden groß. Sobald aber einmal ein Niederschlag sich gebildet hat, bleibt der Zustand beliebig lange stationär. Es besteht dann ein Gleichgewicht in der mit dem gerbsauren Salz gesättigten Lösung zwischen den undissoziierten Molekülen und den Dissoziationsprodukten. Diese sind einerseits die Gerbsäureanionen und Alkaloidkationen des gerbsauren Alkaloids, andererseits wegen der hydrolytischen Spaltung des aus schwacher Säure und aus schwacher Base formierten Salzes freie Gerbsäure und freies Alkaloid. Für Gerbsäure, Gerbsäureanionen und das gerbsaure Alkaloid muß die Vakuolenhaut, die den Zellsaft umschließt, undurchgängig sein; denn sonst wäre ein stationärer Zustand nicht denkbar. Die Alkaloidkationen werden von den Gerbsäureanionen zurückgehalten, aber die Plasmahaut ist, wie wir gleich sehen werden, in vielen Fällen auch für sie impermeabel. Dann wäre also frei beweglich bloß die freie Alkaloidbase; ihre Konzentration im Zellsaft müßte variieren, je nachdem sie in der umspülenden Lösung variiert; also beherrscht sie allein das Gleichgewicht im Zellsaft entsprechend dem Massenwirkungsgesetz. Steigt die Alkaloidkonzentration, so vereinen sich weitere Gerbsäure- und Alkaloidmoleküle unter Wasseraustritt miteinander, und gerbsaures Salz fällt aus; wird sie vermindert, so tritt umgekehrt hydrolytische Spaltung ein, und es löst sich langsam von dem Salze wieder auf. Durch fortschreitendes Verdünnen der bespülenden Lösung kann man also den ganzen Fällungsprozeß allmählich rückgängig machen und gerade eine Konzentration herausprobieren, bei der die ganze Fällung eben verschwunden ist.

Diese Gleichgewichtsverhältnisse drängen geradezu zu einer bestimmten Vorstellung über den Vergiftungsmodus bei der Wirkung der Alkaloide. Denn man kann auch Lösungskonzentrationen durch variierte Experimente sich ausprobieren, die gerade noch ungiftig sind, in denen die Spirogyren monatelang unverletzt leben können, während eine Steigerung der Konzentration sofort Schaden stiftet. Man erhält also den Eindruck, als ob die Vergiftung auf einem der Gerbsäurereaktion ähnlichen umkehrbaren Prozeß beruht, der sich zwischen dem Alkaloid und einem Protoplasmabestandteil abspielt (Overton).

---

[1]) Overton, Zeitschr. f. physik. Chemie **22**, 189 (1897). Siehe auch F. Czapek, Berichte d. deutschen botan. Gesellsch. **28**, 147 (1910); Ruhland, Jahrb. wiss. Bot. **54**, 391 (1914).

Sehr auffällig ist es, daß die Lösungen der Alkaloidsalze oft viel weniger giftig für Pflanzenzellen sind als die der freien Basen; aber dieser Differenz in der Toxizität entspricht dann auch eine ebenso große Differenz in der Intensität der Gerbsäureniederschläge, welche Lösungen vom gleichen Alkaloidgehalt bewirken. Beides erklärt sich aus der Hydrolyse der Alkaloidsalze, die durch die Schwäche der Alkaloidbase bedingt ist, sobald man die Annahme macht, daß die Plasmahäute für die Alkaloidkationen annähernd impermeabel sind. Denn dann ist es vollkommen begreiflich, daß die Salze minder toxisch sind als die freien Basen; hinein in die Zellen kann nur die Base, und diese ist wegen der Begrenztheit der hydrolytischen Spaltung in der Salzlösung in viel geringerer Konzentration enthalten als in der äquivalenten Lösung des reinen Alkaloids.

Daß diese Erklärung die richtige ist, das lehrt das Verhalten der Spirogyren gegenüber den Alkaloidsalzen verschiedener Säuren. Die Salze schwacher Säuren dissoziieren weitgehend unter Wasseraufnahme; d. h. unter Verbrauch der Ionen des Wassers, der Hydroxylionen und der Wasserstoffionen entstehen in reichlicher Menge freie schwache Base und freie schwache Säure, und darum ist hier die Giftwirkung ausgesprochener, als bei den Salzen starker Säuren, bei denen die hydrolytische Dissoziation nach kurzem Lauf Halt macht, weil hier bloß die Hydroxylionen des Wassers von dem Alkaloidsalz, d. h. von seinen Alkaloidkationen weggefangen werden, während die Wasserstoffionen frei bleiben, sich nicht mit den Säureanionen verhinden und alsbald die Dissoziation des Wassers so weit zurückdrängen, daß die Bildung freier Base rasch aufhört. Wenn man deshalb von vornherein etwas Wasserstoffion durch Zusatz einer Spur von Säure zu dem Lösungsmittel hinzufügt, so bleibt die Hydrolyse überhaupt aus, und weder Gerbsäurefällung noch Vergiftung tritt ein. Umgekehrt kann man sofort die toxische Wirkung des Alkaloidsalzes stark steigern, wenn man zur Lösung etwas OH' hinzugibt, denn die Bildung freier Base wird dadurch begünstigt. Daher halten sich z. B. auch Fische und Froschlarven einige Zeit in einer 1 $^0/_{00}$ igen Lösung von Strychninnitrat, sterben aber, sowie man geringe Mengen von Natriumkarbonat mit auflöst (Overton).

So gelingt es also mit der Gerbsäuremethode auch die Permeabilität für die freien Alkaloidbasen von der der Alkaloidkationen zu unterscheiden. Aber, wie gesagt, gilt dies nicht für alle Fälle, sondern es gibt auch Pflanzenzellen, die sich gegenüber den freien Basen und den Salzen nicht unterschiedlich verhalten; darauf werden wir später (S. 423) zurückkommen.

Auf ein weiteres optisches Indizium der Permeabilität von Pflanzenzellen hat Boresch[1]) aufmerksam gemacht. In den Blattzellen des

---

[1]) Boresch, Biochem. Zeitschr. **101**, 146 (1919), auch Zeitschr. f. Botan. **6**, 97 (1914).

Quellmooses *Fontinalis antipyretica* finden sich eigentümliche fadenförmige Gebilde, die mehr als die Hälfte des Zellsaftraums einnehmen können und größtenteils aus Fett bestehen. Man kann nun das intravitale Eindringen von zahlreichen schwachen Basen und ihren Salzen, von Alkoholen und Phenolen daran erkennen, daß die „Fettknäuel" in feinste Tröpfchen emulgiert werden, welche sich über den ganzen Zellsaftraum verbreiten. Ist die Zerteilung der Knäuel nicht zu weit getrieben, dann ist der Vorgang reversibel.

Auch die Permeabilität tierischer Zellen für Alkaloide scheint der Untersuchung mit dem Mikroskop zugänglich zu sein, wofür Jacoby und Golowinski[1]) ein schönes Paradigma gegeben haben. Schmiedeberg hat vor langer Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß Koffein bei Rana temporaria viel leichter die charakteristische Muskelstarre erzeugt, als bei Rana esculenta. Jacoby und Golowinski haben nun beobachtet, daß Koffein, ebenso wie Theobromin und Theophyllin, in Ringerscher Lösung gelöst, in den Muskelfasern körnige Niederschläge erzeugen, daß die Körnungen aber bei Temporarien viel leichter zustande kommen, als bei Esculenten; läßt man die Alkaloidlösungen auf isolierte Muskelfasern wirken, so findet man z. B., daß die Körnchen in Temporariafasern schon bei einer Koffeinverdünnung 1:1750 sichtbar werden, während sie in Esculentafasern erst bei der Verdünnung 1:125 auftreten. Nach Jacoby und Golowinski ist dieser beträchtliche Unterschied wahrscheinlich auf eine verschiedene Durchlässigkeit der Muskeloberfläche zurückzuführen; denn wenn man verletzte Muskelfasern in die Lösungen legt, so zeigt sich, daß an den Schnittstellen in der bloßliegenden Muskelsubstanz zwischen der Stärke der Körnung bei Temporaria- und bei Esculentamuskeln kein Unterschied mehr besteht. Nach diesen interessanten Beobachtungen scheint es hier also einmal bei der verschiedenen Reaktion zweier lebender Gebilde auf einen Reiz weniger auf Differenzen der chemischen Beschaffenheit anzukommen, an die man sonst wohl in erster Linie denkt, als auf physikalische Unterschiede.

Schließlich gibt es auch noch elektrische Methoden der Permeabilitätsmessung; denn die Ionen eines Elektrolyten können sich verschieden leicht auf Zelle und Zellumgebung verteilen, woraus dann Potentialdifferenzen an der Grenzfläche resultieren müssen. Diese können entweder durch Strommessungen oder durch Kataphorese bestimmt werden. Dies wird des Näheren in Kap. 10 erörtert. —

---

[1]) Jacoby u. Golowinski, Arch. exper. Path. u. Pharm. **59**, Suppl. 286 (1908).

Wir gehen nun dazu über, eine möglichst vollständige Übersicht über den augenblicklichen Stand unserer Kenntnis von der Permeabilität der tierischen und pflanzlichen Zellen zu geben, und zwar im allgemeinen in der Weise, daß für eine Zell- oder Gewebssorte nach der anderen gezeigt wird, zu welchen Ergebnissen die Verwendung der verschiedenen, eben beschriebenen Methoden geführt hat. Alsdann sollen die verschiedenen Bestrebungen, aus den gewonnenen Erfahrungen eine Theorie der Permeabilität zu entwickeln, erörtert werden. Allein die Erfahrungen, die mit der Methode der Permeabilitätsmessung durch Färbung, also mit der Methode der sogenannten „Vitalfärbung“ an den verschiedensten Objekten gemacht sind, sollen, für sich nach dem methodischen Gesichtspunkt zusammengefaßt, nachträglich (s. S. 514) erst zur Sprache kommen.

Permeabilitätsregeln von Overton. Nach den in der Hauptsache mit den osmotischen Methoden ausgeführten Untersuchungen von Overton verhalten sich tierische und pflanzliche Zellen beliebiger Herkunft gegenüber der Mehrzahl der organischen Verbindungen erstaunlich gleichartig. Wir werden den folgenden Abstufungen in der Permeabilität immer wieder begegnen[1]). Es dringen rasch ein: die einwertigen Alkohole, Aldehyde, Ketone, Aldoxime, Ketoxime, Mono-, Di- und Trihalogenkohlenwasserstoffe, Nitrile und Nitroalkyle, die neutralen Ester der organischen und anorganischen Säuren, viele organische Basen und Säuren. Langsamer diosmieren: die zweiwertigen Alkohole, die Amide der einwertigen Säuren, noch langsamer der dreiwertige Alkohol Glyzerin, und die zwei Amidogruppen führenden Harnstoff und Thioharnstoff, recht langsam der vierwertige Alkohol Erythrit, und dann folgen: die sechswertigen Alkohole, die Hexosen, Aminosäuren und viele Neutralsalze der organischen Säuren und Basen, namentlich der Säuren mit kurzer C-Kette. Mit wachsender Zahl der Hydroxylgruppen verringert sich also offenbar das Vermögen, einzudringen; den gleichen Einfluß übt die Anhäufung von NH_2-Gruppen aus. Dagegen befähigt wachsende Halogensubstitution zu immer leichterem Eindringen, ebenso wirken Alkylierung oder Azetylierung an den für das Eindringen hinderlichen OH- und NH_2-Gruppen befördernd.

Von anorganischen Stoffen dringen im allgemeinen leicht ein: Kohlensäure, Ammoniak, Wasserstoffperoxyd, Borsäure, wohl auch die elementaren Gase. Dagegen dringen im allgemeinen in die nor-

---

[1]) Overton, Pflügers Arch. **92**, 115 (1902); ferner Vierteljahrsschr. der Naturforsch. Ges. Zürich **40**, 159 (1895) u. **44**, 88 (1899).

malen Zellen nicht ein die starken Elektrolyte, also Neutralsalze, Säuren und Laugen.

Die Permeabilität der Pflanzenzellen. Prüfen wir diese Regeln nun zuerst am Beispiel der Pflanzenzellen. Von solchen hat Overton vorzugsweise verschiedene Spirogyren sowie die Wurzelhaare von Hydrocharis morsus ranae verwendet. Die plasmolytische Methode ergab dann z. B. in Übereinstimmung mit den eben genannten Regeln folgendes: Von einer gewissen Konzentration ab verursacht Glyzerin Loslösung des Protoplasten von der Zellhaut, nach einiger Zeit folgt Deplasmolyse. Dies kann, wie wir (S. 407) sahen, als Symptom langsamen Eindringens aufgefaßt werden. Substituiert man nun eine der *OH*-Gruppen des Glyzerins durch Chlor, so kommt man zum Monochlorhydrin, das rascher eindringt; noch mehr begünstigt Disubstitution zum Dichlorhydrin das Eindringen. Ähnliche Einflüsse finden sich bei der Alkylierung des Harnstoffs; dieser dringt selbst langsam ein, sein Monomethylderivat schon rascher, der Dimethylharnstoff noch rascher und der Trimethylharnstoff augenblicklich, so daß man mit ihm überhaupt nicht plasmolysieren kann. Daß umgekehrt wachsende Hydroxylierung verlangsamend auf die Diosmose wirkt, lehrt etwa die Reihe: Propylalkohol, Propylenglykol, Glyzerin; es wurde auch gesagt, daß der vierwertige Alkohol Erythrit noch langsamer diosmiert als Glyzerin, und daß die Hexite so gut wie gar nicht mehr eindringen.

Versucht man bei den relativ langsam permeierenden Verbindungen die Permeabilitätsunterschiede mit der Methode der isotonischen Koeffizienten (s. S. 381 u. 407) zu messen, d. h. in der Weise, daß man feststellt, um wieviel die plasmolytische Grenzkonzentration eines Stoffes von der Grenzkonzentration eines anscheinend nicht eindringenden Stoffes, wie etwa des Rohrzuckers, abweicht, dann bemerkt man, daß die Ergebnisse der verschiedenen Methoden, der der Deplasmolyse und der der isotonischen Koeffizienten, zu stark von einander abweichenden Ergebnissen führen. Fitting machte z. B. darauf aufmerksam, daß gewisse Pflanzenzellen, (so von Ledenbergia, von Cissus discolor und von verschiedenen Begonien), nach der Beständigkeit der Grenzplasmolyse beurteilt, ganz oder fast ganz undurchlässig für Glyzerin sind, während der isotonische Koeffizient für das Glyzerin, bezogen auf Rohrzucker, in allen diesen Fällen erheblich unter 1 liegt, die Grenzkonzentrationen also im Verhältnis zum Rohrzucker zu groß sind. Ferner nimmt die Geschwindigkeit des Plasmolyserückgangs oft deutlich ab, wenn man die Zellen vor dem Versuch längere Zeit wässert; ihre Permeabilität verringert sich also; prüft man aber den Einfluß des Wässerns auf die Grenzkonzentration des Rohrzuckers und Glyzerins, so zeigt sich, daß die Grenzkonzentration des Rohrzuckers zwar im allgemeinen unverändert bleibt, die des Glyzerins aber steigt; der isotonische Koeffizient sinkt als infolge des Wässerns, wie wenn die Permeabilität sich steigerte.

Eine Erklärung für diese widersprechenden Ergebnisse fehlt bisher; Hecht[1] und Höfler[2]) nehmen an, daß das Plasma der Zellwand unter Umständen so stark adhärieren könne, daß es erst einem größeren Überdruck von außen weiche, und daß so das Verhalten der isotonischen Koeffizienten zustandekomme. Aber, wie Fitting einwendet, ist nicht einzusehen, woher Glyzerin ein stärkeres Adhärieren bewirken solle als Rohrzucker, und woher das Wässern der Zellen die Adhäsion steigere. Die Methode der Deplasmolyse darf aber wohl als die einwandfreiere angesehen werden, weil dabei der geschrumpfte Protoplast unmittelbar mit der an seine Oberfläche angrenzenden, den Zwischenraum zwischen der Zellhaut ausfüllenden Lösung in osmotischen Austausch tritt. Die genauen Messungen aus neuerer Zeit, namentlich diejenigen Fittings, haben auf alle Fälle gelehrt, daß die Schwierigkeiten der plasmolytischen Methoden früher oft sehr unterschätzt worden sind.

Von Wichtigkeit für die weitere Beurteilung der Zelldurchlässigkeit ist auch die Feststellung, daß die Zellen verschiedener Pflanzen und verschiedener Gewebe ein und derselben Pflanze sehr verschieden permeabel sein können; so ist z. B. nach Fitting die Permeabilität der Blattzellen bei der roten Rübe für Glyzerin sehr groß, bei Begonia manicata fast gleich 0, während Rhoeo discolor eine Mittelstellung einnimmt; Harnstoff geht bei Rhoeo kaum rascher hinein als anorganische Salze, wie KNO_3 oder KCl, während die Epidermiszellen von Gentiana Sturmiana nach Höfler und Stiegler[3]) ziemlich rasch passiert werden.

Auffallend große Unterschiede in der Permeabilität verschiedener Pflanzenzellen sind ferner bei Alkaloidsalzen konstatiert worden. Das gewöhnliche, den Overtonschen Regeln entsprechende Verhalten derselben wurde S. 418 bereits geschildert, nämlich daß die freien Alkaloidbasen im allgemeinen viel rascher eindringen als die Salze; die Stärke sowohl wie die Geschwindigkeit, mit der im Zellsaftraum ein Gerbsäureniederschlag als Zeichen der Alkaloidanwesenheit auftritt, entspricht der Konzentration an freier Base, die bei den Salzen infolge der unvollständigen Hydrolyse zumeist nur klein ist. Dieser Zusammenhang ist besonders klar von Ruhland[4]) durch Versuche mit der freien Kokainbase und ihrem Hydrochlorid an Spirogyren dargelegt worden. Mit Hilfe der Affinitätskonstanten des Kokains ist zu errechnen, daß eine 0·01-molare Lösung zu 0·13 % hydrolysiert ist, daß die Konzentration an freier Base in der Lösung also $1{\cdot}3 . 10^{-5}$ be-

[1]) Hecht, Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen **11**, 137 (1912).

[2]) Höfler, Denkschr. d. Kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien, 95 (1918).

[3]) Höfler und Stiegler, Ber. d. d. bot. Gesellsch. **39**, 157 (1921). Siehe auch Höfler, ebenda **36**, 414 (1918).

[4]) Ruhland, Jahrb. f. wiss. Botan. **54**, 391 (1914).

trägt; in recht guter Übereinstimmung damit fand Ruhland, daß, nach Geschwindigkeit und Stärke der Niederschlagsbildung bei den Zellen beurteilt, die 0·01-molare Hydrochloridlösung einer $2{\cdot}5 \,.\, 10^{-5}$-molaren Lösung der freien Base gleichkommt. Ist das Alkaloid in der Salzlösung überhaupt nicht als freie Base vorhanden, sondern allein als Kation, dann wird der Unterschied in der Permeierfähigkeit von Salz und freier Base unendlich groß, so wenn man durch Zusatz von ein wenig $H^{\cdot}$ die Hydrolyse ganz zurückdrängt. Unter solchen Bedingungen erzeugt nach Ruhland z. B. Piperidin-HCl, entsprechend der Methode der Partialdrucke (s. S. 410) zu Rohrzucker zugesetzt, reguläre dauerhafte Plasmolyse, obwohl die freie Base augenblicklich eindringt und stark giftig ist.

Ganz anders liegen die Verhältnisse in einem Fall, der von Boresch[1]) untersucht worden ist, nämlich bei den Blattzellen von *Fontinalis antipyretica*, bei denen, wie wir schon S. 418 sahen, das Eindringen der Alkaloide an der Emulgierung der im Zellsaftraum befindlichen „Fettknäuel“ erkannt werden kann. Es zeigte sich nämlich, daß Strychnin und Kokain bei der gleichen Schwellenkonzentration das Fett dispergieren wie ihre Salze, und daß auch Chinin und Bruzin darin nur um ganz wenig ihren Salzen überlegen sind. Offenbar dringen hier also freie Base und Salz gleich gut ein, und das Salz wirkt dann im Innern offenbar ebenfalls vermöge der durch irgendeine Binnenreaktion in Freiheit gesetzten Base. Auffälliger Weise wird das Emulgierungsvermögen der Salzlösungen durch ganz kleine Mengen Alkali in Form von Soda sehr verstärkt, wie wenn es doch für die Permeabilität auf das Freiwerden der Base ankäme (siehe dazu S. 418); für eine Lösung von Chinin-HCl liegt die Schwellenkonzentration z. B. bei 0·0005 Mol, in Gegenwart von 0·0005 Na_2CO_3 dagegen schon bei 0·00001, in Gegenwart von 0·001-normal Na_2CO_3 schon bei 0·000025 Mol. Der Widerspruch wird von Boresch jedoch durch die Feststellung gelöst, daß auch die Schwellenkonzentration der freien Base durch Soda herabgesetzt wird, und zur Erklärung hierfür wird von ihm vor allem auf Versuche von J. Traube und Onodera[2]) verwiesen, nach denen die freien Alkaloidbasen mehr oder weniger kolloidale Lösungen bilden, deren disperse Phase durch Zusatz von Alkali feiner zerteilt werden kann, was sich etwa in der Zunahme der Oberflächen-

---

[1]) Boresch, Biochem. Zeitschr. **101,** 110 (1919).

[2]) J. Traube und Onodera, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biologie **1,** 35 (1914).

aktivität infolge des Alkalizusatzes kundgibt; die feinere Zerteilung bis zu Molekulardispersität wird aber die Aktivität erhöhen. Auf weitere Erklärungsversuche von Boresch und ihre Diskussion muß hier verzichtet werden.

Ist nun der Eintritt der permeierenden Verbindungen ein einfacher Akt der Membrandiffusion, so muß die Eintrittsgeschwindigkeit von dem Fick'schen Diffusionsgesetz (siehe S. 46) beherrscht sein. Untersucht man dies am Beispiel einer freien Alkaloidbase, die nach Durchtritt durch den Protoplasmamantel einer Spirogyrazelle im Zellsaftraum sofort durch Gerbsäure niedergeschlagen wird, sodaß dort stets die Konzentration der Base gleich 0, das Diffusionsgefälle also allein von der Außenkonzentration abhängig ist, so ist zu erwarten, daß die Zeit bis zur eben merklichen Niederschlagsbildung der Außenkonzentration umgekehrt proportional sein wird. Dies trifft nun nach Tröndle[1]) wirklich zu, wie etwa folgendes Beispiel lehrt:

Außenkonzentration an Koffein $= c$	Fällungszeit in Sekunden $= t$	$c \cdot t$
0·05	13·3	0·6650
0·025	24·6	0·6150
0·0125	47·0	0·5875
0·00625	86·2	0·5375
0·00312	179·6	0·5603
0·00156	363·5	0·5671
0·00078	715·5	0·6203

Auch bei Versuchen mit einem Alkaloidsalz muß sich für die Spirogyren prinzipiell dasselbe ergeben, weil ja auch da die Niederschlagsbildung von der Diffusion der freien Base, die durch Hydrolyse in Freiheit gesetzt ist, abhängt; nur müssen die Fällungszeiten entsprechend der Kleinheit der Basenkonzentration längere sein. Auch das trifft nach Tröndle zu. Sobald man aber die normale Permeabilität aufhebt, indem man z. B. die Zellen mit Chloroform tötet, dann gelten die für die lebenden Zellen aufgestellten Permeabilitätsregeln nicht mehr, die gewöhnlichen großen Unterschiede zwischen freier Base und Salz verschwinden, und beide erzeugen ungefähr in der gleichen Zeit den Gerbsäureniederschlag im Innern.

Wenden wir uns nun zur Permeabilität der Pflanzenzelle für anorganische Neutralsalze! Overton hatte den Satz aufgestellt, daß die neutralen Alkali- und Erdkalisalze, überhaupt die anorganischen Salze nicht eindringen, da sie in hypertonischer Lösung andauernd

[1]) Tröndle, Biochem. Zeitschr. **112**, 259 (1920).

plasmolysieren. Dies wurde jedoch später von Osterhout[1]) bestritten; er fand, daß, wenn Spirogyren z. B. in 0·4-molarer $NaCl$-Lösung nach 2 Minuten plasmolysiert waren, innerhalb 10—30 Minuten vollständige Deplasmolyse eintritt. Entsprechendes fand er bei den Salzen sämtlicher Alkalien und Erdalkalien. Wurden die Algenfäden gleich, nachdem die Protoplasten sich wieder an die Zellulosewand angelegt hatten, in ihr gewöhnliches Wasser übertragen, so lebten sie weiter. Blieben sie jedoch längere Zeit nach der Deplasmolyse in der $NaCl$-Lösung, so trat von neuem eine „Pseudoplasmolyse" ein, d. h. eine meist irreversible Schrumpfung der Protoplasten. Osterhout ist der Meinung, daß Overton das kurze Intervall der Deplasmolyse übersehen, die Pseudoplasmolyse von der echten Plasmolyse nicht getrennt hat und dadurch zu irrtümlichen Schlußfolgerungen gelangte. Besonders genau wurde die Durchlässigkeit für die Salze neuerdings wiederum von Fitting[2]) an Tradescantia discolor geprüft. Er fand wie Osterhout, daß bei Einwirkung von Alkalisalzen die anfängliche Plasmolyse bald zurückgeht. Ein Versuch verlief z. B. folgendermaßen: 7 benachbarte Stückchen Epidermis wurden in 7 Lösungen von KNO_3 übertragen, deren Konzentrationen sich um 0·0025 Mol unterschieden, und alle Viertelstunde daraufhin untersucht, wieviel Zellen Grenzplasmolyse zeigten. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle enthalten; darin bedeutet: *v* vereinzelte Zellen, *gv* ganz vereinzelte, *pl* alle Zellen plasmolysiert.

Mol KNO_3	0·0975	0·1	0·1025	0·105	0·1075	0·11	0·1125
nach 15 Min.	*v*	$^1/_2$	$^3/_4$	∞	*pl*	*pl*	*pl*
„ 30 „	0	*gv*	$^1/_4$—$^1/_2$	$^3/_4$	∞	*pl*	*pl*
„ 60 „	0	0	*gv*	$^1/_2$—$^3/_4$	$^3/_4$	∞	*pl*
„ 120 „	0	0	0	*gv*	*v*	$^3/_4$	$^3/_4$

Man kann aus diesem Verlauf entnehmen, daß innerhalb $^1/_4$ Stunde etwa 0·0025 Mol KNO_3 ins Zellinnere permeieren (s. S. 408). Verfolgt man die Vorgänge aber länger als eine Stunde, so zeigt sich, daß die Grenzplasmolyse langsamer und langsamer zurückgeht und nach 12—20 Stunden beständig wird[3]). Fitting deutet dies durch die Annahme, daß die Permeabilität für die Alkalisalze allmählich abnimmt und schließlich fast 0 wird, und er erklärt die seit Overton viel zitierte Angabe, daß die Pflanzenzellen für die anorganischen Salze von vorn-

---

[1]) Osterhout, Science **34**, 187 (1911); The Plant World **16**, 129 (1913).
[2]) Fitting, Jahrb. f. wissensch. Bot. **56**, 1 (1915), auch **57**, 553 (1917).
[3]) Siehe auch Tröndle, Arch. des sciences phys. et natur. **45**, 38 (1918).

herein undurchlässig seien, damit, daß Overton mit stärkeren Konzentrationen plasmolysiert habe, und daß die Deplasmolyse dann noch nicht vollendet sei, wenn die Permeabilität inzwischen fast den Wert 0 erreicht habe.

Es ist aber auch noch eine andere Deutung für Fittings Versuche in Erwägung zu ziehen, nämlich ob nicht der mehr und mehr sich verlangsamende Plasmolyserückgang auf eine Exosmose, ein allmähliches Herausdiffundieren von Zellinhalt zu beziehen sei, zumal da die reinen Alkalisalze, wie wir noch sehen werden, keineswegs für die Pflanzenzellen indifferent sind und, wie auch Fitting angibt, innerhalb von 36—48 Stunden sichtliche Beschädigungen herbeiführen. Jedenfalls haben Brooks u. a.[1]) auf chemischem Wege solche Exosmosen aus lebenden Zellen und den Einfluß der verschiedenen Milieuzusammensetzung darauf beobachtet. Brooks verfuhr folgendermaßen: Mit der S. 391 beschriebenen Methode wurden für die Zellen von Taraxacum-Stengeln durch ganz kurz dauerndes Eintauchen die isotonischen Konzentrationen verschiedener Salzlösungen festgestellt. Dann wurden Streifen aus den Stengeln eine bestimmte Zeit lang diesen verschiedenen isotonischen Lösungen exponiert, darauf kurz mehrmals abgespült und in gleich großen Quanten Wasser liegen gelassen, deren Leitfähigkeit von Zeit zu Zeit als Maß der Exosmose von Elektrolyten geprüft wurde. Die anfängliche Leitfähigkeitszunahme rührte natürlich von den vorher ins Gewebe, namentlich in die Interzellularräume eingedrungenen Salzen her, aber Kontrollversuche lehrten, daß diese Exosmose nach etwa 30 Minuten beendet ist. Die dann nachfolgende Exosmose war auf Binnenelektrolyte zu beziehen, und es ergab sich nun, daß durch Vorbehandlung mit reiner $NaCl$-Lösung die Exosmose im Verhältnis zur Einwirkung von Wasser gesteigert, durch Erdalkalichlorid ($CaCl_2$), auf das wir nachher zu sprechen kommen, herabgesetzt wird. Es ist vorläufig, bis diese Verhältnisse noch genauer durchuntersucht sind, fraglich, wieviel von der von Fitting beobachteten Verlangsamung des Plasmolyserückgangs auf diese Exosmose zu beziehen ist, wieweit also seine Versuche ein Absinken der anfänglichen Permeabilität für die Alkalisalze demonstrieren.

Jedenfalls treten die Alkalisalze zunächst in die pflanzlichen Protoplasten mit einer meßbaren Geschwindigkeit ein,

---

[1]) S. C. Brooks, Amer. J. of Bot. **9**, 483 (1916); ferner Wächter, Jahrb. f. wiss. Bot. **41**, 165 (1905); True und Bartlett, Amer. J. of Bot. **2**, 255 (1915) u. **3**, 47 (1916).

die freilich nur klein ist, da ein Konzentrationsausgleich, wie das Versuchsprotokoll auf S. 425 lehrt, selbst wenn die Permeabilität sich nicht allmählich verminderte, erst nach vielen Stunden zustandekommen würde, während die nach Overton typisch permeierenden Verbindungen sich binnen wenigen Minuten mit den Zellen ins Gleichgewicht gesetzt haben.

Fitting verglich auch mit der Methode der Grenzplasmolyse die Anfangsgeschwindigkeit des Eintritts bei den verschiedenen Alkalisalzen und stellte fest, daß, wenn man die Kationen variiert, sich die Reihe: $K > Na > Li$, wenn man die Anionen variiert, die Reihe: Br, NO_3, Cl $> ClO_3 > SO_4$ ergibt[1]). Zu dem gleichen Ergebnis gelangt man auch mit Methoden, bei denen Änderungen der Turgorspannung gemessen werden (s. S. 391). So bediente sich Lundegårdh[2]) zu Beobachtungen über die Permeabilität für Salze der folgenden Anordnung: auf den 1—1·5 cm langen Stücken von Wurzelspitzen von Vicia faba wurden mit Kienruß Marken angebracht, deren Abstand mikrometrisch zu messen ist. Man legt nun diese Stücke in Lösungen verschiedener Salze, deren Konzentrationen so ausprobiert sind, daß sie eine möglichst gleich große Verkürzung durch Nachlassen des Turgors hervorrufen. Nach einigen Minuten fangen dann die Stücke an, sich wieder zu verlängern; dies rührt vom Eindringen der Salze in die Protoplasten her. Die Geschwindigkeit der Wiederausdehnung ist dann ein Maß für die Permeabilität. Kahho[3]), der in dieser Weise mit jungen Wurzeln der gelben Lupine experimentierte, kam z. B. in einem Versuch zu folgendem Ergebnis:

Salz	molek. Konzentr.	Mittl. Verkürzung in %	Wiederausdehn. nach 1 St. in % der Verkürzung	molek. Konzentr.	Mittl. Verkürzung in %	Wiederausdehn. nach 1 St. in % der Verkürzung
KBr	0·180	7·0	62	0·200	9·1	43
KNO_3	0·185	7·0	55	0·206	9·1	40
KCl	0·181	7·0	53	0·201	9·1	35
K tartr.	0·143	7·0	28	0·159	9·1	20
K_2SO_4	0·138	7·0	0	0·153	9·1	0
K citrat.	0·114	7·0	0	0·126	9·1	0

Es sei schon hier darauf aufmerksam gemacht, daß die gefundenen Ionenreihen mit den lyotropen Reihen der Physikochemiker (s. S. 266ff.)

---

1) Siehe auch Osterhout, Science **34**, 181 (1911) u. Tröndle, Arch. des sciences phys. et nat. **45**, 117 (1918).

2) Lundegårdh, Svenska Vitensk. Akad. Handl. 47 (1911).

3) Kahho, Bioch. Zeitschr. **123**, 284 (1921); ferner S. C. Brooks, Amer. Journ. Bot. **10**, 562 (1916); Höfler, Ber. d. deutsch. bot. Ges. **36**, 423 (1918).

im großen Ganzen übereinstimmen; was das bedeuten kann, wird später (Kap. 9) erörtert werden.

Wenden wir uns nun der Permeabilität für die Erdalkalisalze zu, so lautet das übereinstimmende Ergebnis der mit den verschiedenen Methoden ausgeführten Versuche, daß sie hinter der für die Alkalisalze deutlich zurücksteht. Nach Fitting, Tröndle und Kahho ist die Durchlässigkeit für $CaCl_2$ gleich 0; auch diejenige für *Sr* und *Ba* gegenüber Lupinenwurzeln und Pallisadenzellen von Acer platanoides mindestens sehr gering, während die genannten zwei Objekte deutlich permeabler für *Mg* sind. Letzteres erscheint vom chemischen Standpunkt aus begreiflich, da das *Mg* in vieler Hinsicht eine mittlere Stellung zwischen den Alkalien und den alkalischen Erden einnimmt (s. S. 267). Namentlich *Ba* ist bei längerer Einwirkungszeit giftig.

Auch mit Hilfe der Methode der isotonischen Koeffizienten (s. S. 380) ist von Fitting[1]) eine Messung der Permeabilität für die Salze angestrebt worden. Aber die Methode führt, wie bei den organischen Verbindungen (s. S. 421), so auch hier zu unerklärlichen, mit den übrigen Messungen disharmonierenden Ergebnissen. Schon auf S. 381 wurde an Hand einer Tabelle darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn die plasmolytisch bestimmten isotonischen Koeffizienten für die Alkalisalze sämtlich kleiner sind als die mit physikochemischen Methoden gemessenen Werte, dies auf die eben erörterte Permeabilität für die Alkalisalze zurückgeführt werden könnte. Aber die Tabelle lehrt auch, daß die Werte für $MgCl_2$ und $CaCl_2$ dieselbe Differenz aufweisen, obwohl die Protoplasten für $CaCl_2$ und bei Tradescantia nach Fitting auch für $MgCl_2$, nach der Dauerhaftigkeit der Plasmolyse zu urteilen, völlig impermeabel sind.

Das Eindringen der Alkalisalze darf nun aber nicht als ein einfacher Membrandiffusionsvorgang aufgefaßt werden; denn wäre das der Fall, dann müßte — ähnlich wie es auf S. 424 für die Alkaloide gezeigt wurde —, das Ficksche Diffusionsgesetz gelten, es müßte die eintretende Menge Salz mit der anfänglichen Außenkonzentration steigen. Dies ist aber nach Tröndle[2]) keineswegs der Fall, sondern die eintretende Menge ist — wenigstens anfänglich — unabhängig von der Außenkonzentration gleich groß. Tröndle zeigte dies folgendermaßen: er bestimmte bei Pallisadenzellen der Blätter von Buxus sempervirens in der gewöhnlichen Weise (siehe das Versuchsbeispiel S. 425) die plasmolytische Grenzkonzentration zu verschiedenen Zeiten nach Übertragen in die Salzlösungen verschiedener Konzentration, wobei infolge von Plasmolyserückgang die Grenzkonzentration allmählich steigt; man kann dann, wie wir gleichfalls schon

---

[1]) Fitting, Jahrb. f. wissensch. Botanik **57**, 553 (1917).
[2]) Tröndle l. c., ferner Bioch. Zeitschr. **112**, 259 (1920).

sahen, die Menge Salz, die aus den verschieden konzentrierten Lösungen in der Zeiteinheit eingetreten ist, berechnen. Tröndle machte nun diese Bestimmungen einmal an frischen Zellen und einmal in einem Parallelversuch an Zellen, die durch 5 Minuten lange Vorbehandlung mit 0·005 *n*-Salzsäure oder 0·01 *n*-Oxalsäure geschädigt, dabei aber ihrer Plasmolysierfähigkeit nicht beraubt waren. Auf diese Weise fand er etwa:

Intakte Zellen:

Grenzkonzentration nach	5′	20′	30′	40′	
	0·991	1·021	1·044	1·065	Mol
also aufgenommen in 1′	**0.0020**	**0.0023**	**0.0021**		„

Geschädigte Zellen:

Grenzkonzentration nach	5′	20′	30′	40′	
	0·973	1·0095	1·043	1·085	Mol.
also aufgenommen in 1′	**0.0024**	**0.0034**	**0.0042**		„

Bei den in ihrer Vitalität beeinträchtigten Zellen ist also die Aufnahme pro Minute umso größer, je größer die Außenkonzentration ist, wie es für einen Diffusionsvorgang erwartet werden kann. Bei den unversehrten Zellen bleibt sich dagegen die Aufnahme unabhängig von der Außenkonzentration gleich. Dies führt zu der Auffassung, daß die normale Zelle die Aufnahme der Salze von sich aus aktiv reguliert.

Diese Folgerung wurde von Tröndle durch eine zweite Versuchsreihe gestützt. In dieser wurde probiert, ob sich die mutmaßliche Aktivität der Zellen durch Narkotika aufheben läßt. Unter Narkose versteht man bekanntlich eine reversible Funktionshemmung durch bestimmt zu charakterisierende Stoffe (siehe Kap. 8). Tröndle fand nun, daß nach Einwirkung von 1% Chloralhydrat oder 3 Volumprozent Äther die plasmolytischen Grenzkonzentrationen sich nicht wie sonst mit der Zeit verschieben, sondern von Anfang an konstant bleiben, daß die narkotisierten Zellen also völlig impermeabel für das Salz geworden sind.

Wir kämen damit zu der Ansicht, daß die Aufnahme der Akalisalze der Ausdruck eines Erregungszustandes, einer besonderen Aktivität der Protoplasten ist, eine Ansicht, die sich uns auch später (s. S. 503 u. 523) aus dem Verlauf anderer Versuche wieder aufdrängen wird. Die verschieden rasche Aufnahme der verschiedenen Alkalizalze wäre dann das Zeichen einer verschieden starken Erregung. Es sei aber auch gleich betont, daß dieser mehr physiologischen Auffassung der Narkotikumwirkung als einer Funktionshemmung mehr physikalische Auffassungen

gegenübergestellt werden können, nach denen die Narkotika entweder als oberflächenaktive Stoffe eine Adsorptionshaut um den Protoplasten bilden und den Eintritt von im Außenmedium gelösten Stoffen hemmen oder durch Einwirkung auf die in der Plasmahaut vertretenen Kolloide eine Abdichtung der Plasmahaut bewirken (s. dazu Kap. 8).

Die Durchlässigkeit der Pflanzenzellen für die anorganischen Salze ist noch anders als osmometrisch, nämlich unter Verwendung der Leitfähigkeitsmethode untersucht worden. Das kann z. B. so geschehen (s. S. 412), daß man flächenhaft gestaltete Pflanzenteile als Diffusionsmembranen ausspannt und den Durchtritt von Elektrolyten durch Beobachtung der Änderungen der Leitfähigkeit ihrer Lösungen verfolgt. Brooks[1]) benutzte so im Anschluß an Versuche von Osterhout den Thallus der Meeresalge Laminaria und verglich u. a. die Diffusion der Salze des Meereswassers, welche die Alge normalerweise umspülen, mit der Diffusion von reinem *NaCl* und reinem $CaCl_2$. Er fand:

Diffusion von:	Leitfähigkeitsänderung in % pro St.
Meerwasser gegen halbkonz. Meerwasser	0·78
0·52 m *NaCl* gegen 0·26 m *NaCl*	1·11
0·28 m $CaCl_2$ „ 0·14 m $CaCl_2$	0·51

Auf diese Weise fand Brooks also, daß reine Kochsalzlösung die Durchlässigkeit im Verhältnis zum Meerwasser erhöht, reine Kalziumchloridlösung sie herabsetzt; letzteres gilt aber nur für den Versuchsanfang, in späteren Stadien steigert auch $CaCl_2$ die Durchlässigkeit über die Norm. Osterhout[2]) untersuchte die Leitfähigkeit der Laminariamembran selber und betrachtete sie als Maß der Elektrotytpermeabilität ihrer Zellen. Er verfuhr dabei folgendermaßen: 100 bis 200 Scheiben von 13 mm Durchmesser und 0·5 mm Dicke, die aus dem Laminariathallus mit einem Korkbohrer ausgestanzt waren, wurden zu einem Zylinder übereinandergelegt, von den beiden Kreisflächen des Zylinders wurde durch Elektroden Wechselstrom zugeführt und mit der Kohlrauschschen Methode der Widerstand gemessen. Der Zylinder war so montiert, daß er, in verschiedene Lösungen nacheinander gelegt, sich jedesmal gleich stark durchtränken konnte. Osterhout fand auf diese Weise, daß mit Meerwasser imbibiert der Zylinder z. B. einen Widerstand von 1100 Ohm besaß; wurde er nun in eine reine *NaCl*-Lösung von der Leitfähigkeit des Meerwassers übertragen, so

[1]) S. C. Brooks, Botan. Gaz. **64**, 306 (1917).

[2]) Osterhout, Science **35**, 112 (1912); Bot. Gaz. **59**, 242 u. 317 (1915); J. of biol. chem. **36**, 485 (1918).

sank der Widerstand binnen kurzem mehr und mehr ab, bis er den Wert von 320 Ohm erreichte, denselben Wert, den der Zylinder auch nach Abtöten der ihn aufbauenden Laminariascheiben besaß, und denselben Wert, den ein gleichgeformter Zylinder von Meerwasser hatte. Ist dieser Minimalwert von 320 Ohm in $NaCl$ einmal erreicht, dann steigt der Widerstand nicht wieder nach Rückübertragung in Meerwasser. Nur wenn der Ohmverlust nicht mehr als 100 bis 200 Ohm betrug, war der Vorgang reversibel. Wurde der Zylinder in eine reine $CaCl_2$-Lösung von der Leitfähigkeit des Meerwassers übertragen, so stieg der Widerstand alsbald um mehrere 100 Ohm; auch dieser Prozeß ist reversibel. Läßt man die Algen aber längere Zeit in der $CaCl_2$-Lösung liegen, dann schlägt die Permeabilitätsverminderung allmählich in eine Vermehrung um, und diese ist irreversibel. Wurde aber der Zylinder in ein Gemisch von $NaCl$ und $CaCl_2$ in geeignetem Verhältnis, so wie es etwa der Zusammensetzung des Meerwassers entspricht, übertragen, dann veränderte sich der Widerstand stundenlang nicht. Ungefähr wie Kochsalz verhielten sich auch die übrigen Alkalisalze, ungefähr wie $CaCl_2$ zahlreiche andere Salze mit mehrwertigem Kation[1]).

In diesem Zusammenhange ist nun noch einmal auf die Seite 426 geschilderten Exosmoseversuche an Taraxacumstengeln von Brooks[2]) zurückzugreifen; wir hörten, daß Vorbehandlung der Zellen mit reiner $NaCl$-Lösung die Exosmose von Elektrolyten im Verhältnis zu Wasser steigert, während Vorbehandlung mit einer $CaCl_2$-Lösung die Exosmose herabsetzt. Hier ist nun noch hinzuzufügen, daß in einem Salzgemisch, das dem Meerwasser nachgeahmt ist, und das hauptsächlich aus Kochsalz neben kleinen Mengen von $CaCl_2$, $MgCl_2$ und $MgSO_4$ besteht, die Exosmose mittlere Grade einhält, so wie die Abb. 74 zeigt.

Wir sind durch die Leitfähigkeitsmessungen also zu einer neuen Feststellung betreffs der Permeabilität gelangt, nämlich, daß die normale Permeabilität bei elektrolytischer Umgebung nur durch eine gewisse Mischung von Salzen garantiert wird. Wir werden dadurch in der besonders auf die Versuche von Tröndle sich gründenden Vorstellung bestärkt, daß die Permeabilität für die reinen Alkalisalze nichts Normales ist, daß sie nicht das Verhalten der unalterierten Zellen darstellt. Dies stimmt vortrefflich zu zahlreichen Erfahrungen über die Konservierbarkeit physiologischer Funktionen

---

1) Ähnlich wie Laminaria verhalten sich auch andere Meerespflanzen; s. Osterhout, J. of gen. physiol. **1**, 299 (1919).

2) S. C. Brooks, Amer. J. of Bot. **9**, 483 (1916).

durch bestimmte Salzgemische, die wir später (Kap. 9) kennen lernen werden. Hier soll zunächst die neue Feststellung durch Anführung einiger weiterer Beispiele, mit denen wir auf die osmometrischen Versuche zurückkommen, unterstrichen werden.

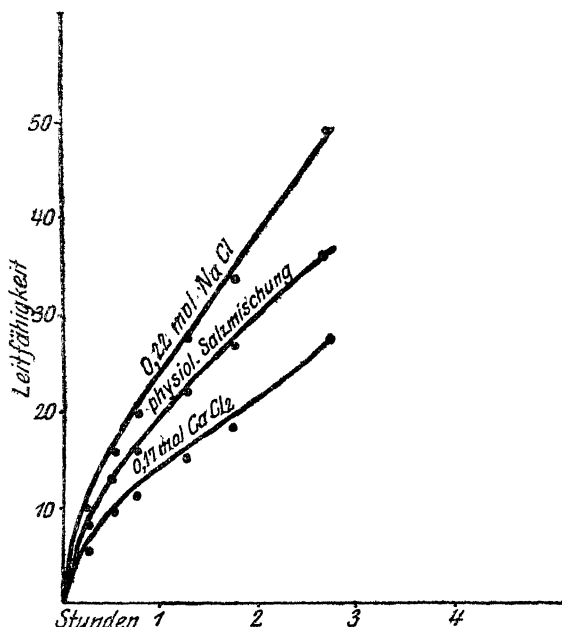



Abb. 74.

In den auf S. 427 geschilderten Experimenten von Kahho über die Änderungen der Turgorspannung von Lupinenwurzeln durch Salze wurde nämlich auch der Einfluß von Salzmischungen ausprobiert. Dabei ergab sich u. a., daß die Geschwindigkeit der Wiederausdehnung der durch Alkalisalzwirkung entspannten Wurzeln, die uns ein Maß für die Permeabilität darstellte, durch kleine Zusätze von Erdkalisalz stark verzögert oder gar aufgehoben werden kann, wie das folgende Beispiel zeigt:

Salz in Mol	Mittl. Verkürzung in %	Wiederausdehnung nach 1. St. in % der Verkürzung
0·149 $CaCl_2$	8·4	0
0·152 $BaCl_2$	8·4	0
0·148 $MgCl_2$	8·4	8
0·18 KNO_3 —	8·1	85
0·15 KNO_3 + 0·020 $CaCl_2$	8·1	0
0·15 KNO_3 + 0·021 $BaCl_2$	8·1	7
0·15 KNO_3 + 0·020 $MgCl_2$	8·1	53

Andere „antagonistische Ionenwirkungen" aus dieser Versuchsreihe von Kahho werden später (Kap. 9) besprochen werden. Ferner machte Osterhout[1]) an Spirogyren folgende Beobachtung: eine 0·375-mol. $NaCl$-Lösung plasmolysiert eben noch nicht, ebenso eine 0·195-mol. $CaCl_2$-Lösung; mischt man aber 100 ccm der ersten mit 10 ccm der zweiten, so plasmolysiert das Gemisch. Osterhout gibt dem Versuch folgende Deutung: $NaCl$ allein dringt ein, ebenso $CaCl_2$; aber sind sie zugleich anwesend, so hemmen sie einander, oder richtiger ausgedrückt: die Permeabilität der Plasmahaut ist gegenüber dem Gemisch geringer als gegenüber den einzelnen Salzen. Daher dauert es 10 Stunden, bis in der $NaCl$-$CaCl_2$-Mischung die Deplasmolyse eintritt, während in der reinen $NaCl$-Lösung die Protoplasten schon nach 10 bis 30 Minuten wieder der Zellulosehaut anliegen.

Es gibt also Gemische von Alkali- und Erdalkalisalz, in deren Berührung die Protoplasten für die Salze völlig impermeabel oder doch mindestens sehr wenig permeabel sind, wie die Protoplasten der Lupinenwurzeln und der Spirogyren, oder in deren Berührung die Permeabilität zwar eine meßbare, aber mit dem normalen Verhalten der Zellen übereinstimmende Größe hat, wie bei Laminarien und Taraxacumstengeln. Weglassen des Erdalkalisalzes steigert in allen diesen Fällen die Permeabilität, und dies wurde im Anschluß an Tröndles Versuche als Folge einer Erregung, als Auslösung eines aktiven Imports angesehen; es könnte sich aber auch, wenn man von der von Tröndle verzeichneten Unabhängigkeit des Salzimports von der Außenkonzentration, von diesem Symptom einer selbstregulatorischen Tätigkeit der Protoplasten absieht, um ein rein physikochemisches Phänomen, eine Art Auflockerung der Plasmahaut handeln.

Um zu dieser Frage besser Stellung nehmen zu können, seien im Anschluß an die Beobachtungen von Tröndle noch folgende Narkoseversuche angeführt: Osterhout[2]) untersuchte den Einfluß von Narkotikumzusatz auf die Leitfähigkeit seiner Säulen von Laminariascheiben, die in Meerwasser lagen, und fand, daß mäßige Konzentrationen von Äther, Chloroform oder Alkohol den Widerstand stundenlang und doch reversibel um ein Beträchtliches erhöhen, während größere Konzentrationen ihn irreversibel herabsetzen. Die Deutung des Versuches wird man wohl in erster Linie in der Richtung ver-

[1]) Osterhout, Science **34**, 187 (1911); The Plant World **16**, 129 (1913).

[2]) Osterhout, Science **37**, III (1913); Botan. Gaz. **61**, 148 (1916).

suchen, daß das Narkotikum rein physikochemisch, so wie auf S. 430 angedeutet wurde und in Kap. 8 genauer erörtert werden wird, die Durchlässigkeit für die Salze verringert; aber es wäre immerhin auch möglich, daß im Sinne der Auffassung von Tröndle die normale Durchlässigkeit Ausdruck eines gewissen Erregungszustandes ist, der dann durch das Narkotikum gedämpft wird. Diese zweite Deutung findet vielleicht eine gewisse Stütze in der weiteren Beobachtung von Osterhout[1]), daß außer mit Narkotizis auch mit *KCN* eine Abnahme der Permeabilität der Laminaria erzeugt werden kann, die freilich geringer ist (3—4 % anstatt etwa 13 % bei den Narkotika) und rasch in eine irreversible Permeabilitätszunahme umschlägt.

Schließlich bauen sich unsere Vorstellungen von der Permeabilität der Pflanzenzellen auch noch auf chemischen Analysen auf. Nämlich erstens lehren Analysen der ganzen Zellen, daß diese oft große Mengen von Salzen im Zellsaftraum gelöst enthalten, die also während des Lebens durch den dünnen Protoplasmamantel hindurch nicht entweichen können. Ferner wissen wir vor allem durch Janse[2]) und van Rysselberghe[3]), daß ganz kurze Zeit nach Übertragung von Spirogyren oder von Epidermiszellen von Tradescantia in Salpeterlösungen das Salz mit der Diphenylamin-Schwefelsäureprobe in den Zellen nachzuweisen ist. Nach den Erfahrungen über die Wirkungen reiner Salzlösungen werden wir freilich heute zweifeln, ob es sich nicht um ein Eindringen unter unphysiologischen Bedingungen, bei abnorm erhöhter Durchlässigkeit handelt. Das Gleiche gilt von Versuchen von Ruhland[4]). Nur die eine hierher gehörige Beobachtung von Osterhout[5]) scheint einwandfrei eine normale Salzpermeabilität zu beweisen, daß, wenn man die Wurzelhaare mancher Pflanzen in destilliertem Wasser wachsen läßt, während des Wachstums in den Haaren Calciumoxalatkrystalle erschienen, sobald man zum Wasser etwas Calciumsalz hinzusetzt.

Ein besonderes Interesse beansprucht noch die Frage der Permeabilität der Pflanzenzellen für Säuren und Basen. Die Frage ist wegen der hauptsächlich durch die Anwesenheit von $H^{\cdot}$ und OH' bedingten Giftigkeit nicht leicht zu beantworten. In jedem Fall, in dem anscheinend eine Durchlässigkeit vorhanden ist, muß deshalb

---

1) Osterhout, Botan. Gaz. **63**, 77 (1917).
2) Janse, Versl. en Medd. Koninkl. Akad. van Wetensch. **4**, 332 (1888).
3) van Rysselberghe, Mém. publ. par l'Acad. roy. de Belg. **58**, (1899).
4) Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Bot. **46**, 1 (1908).
5) Osterhout, Z. f. physik. Chemie **70**, II, 408 (1909).

sehr vorsichtig erwogen werden, ob der Protoplast nicht zuvor geschädigt worden ist. Als Kriterium für das Vorhandensein einer Permeabilität kommen in erster Linie in Betracht der plasmolytische Versuch und das Verhalten von Indikatoren im Innern der Zellen. Indikatoren sind oft schon von Natur im Zellsaftraum in Form von Anthozyanen anwesend; leider sind diese aber, namentlich gegen Säuren, zumeist nur wenig empfindlich. Man hat aber auch als Indikatoren basische Farbstoffe, vor allem Neutralrot angewendet, für welches die Plasmahäute aller Zellen permeabel sind (s. S. 516) und welches namentlich auf Basen (mit Umschlag in Orange bis Gelb) gut anspricht. Als ausreichendes Kennzeichen dafür, daß die Zellen durch die Reagentien nicht geschädigt worden sind, empfiehlt Renner[1]) auf Grund ausgedehnter Beobachtungen vor allem die normale Deplasmolyse.

Für die Basen machte zuerst Overton auf einen prinzipiellen Unterschied zwischen den stark und den schwach dissoziierten Verbindungen aufmerksam; starke Basen wie KOH dringen nach ihm sehr schwer, schwache Basen wie NH_3 und die Amine (s. S. 74) dringen sehr leicht in die lebenden Protoplasten ein. Besonders genaue Beobachtungen teilte Newton Harvey[2]) mit; er färbte Elodeablätter und Spirogyren mit Neutralrot, legte sie in äquinormale Lösungen verschiedener Basen und maß die Zeit bis zum Farbenumschlag. Er fand so z. B.

Geschwindigkeit des Eindringens von $^1/_{40}$-norm. Base in Blätter von Elodea:

$NaOH$	25 Min.	$Sr(OH)_2$	15 Min.	NH_3	0,5 Min.
KOH	22 „	$Ba(OH)_2$	15 „	$NH_3(CH_3)OH$	1 „
$Ca(OH)_2$	23 „	$N(C_2H_5)_4OH$	30 „	$NH(CH_3)_2OH$	2 „

Die starken Basen dringen danach viel langsamer ein als das schwach dissoziierte Ammoniak und die Amine, und diese Differenz beruht auf den Lebenseigenschaften der Zellen; denn vergleicht man die Geschwindigkeit des Farbenumschlags bei lebenden und bei eben abgetöteten, z. B. durch Chloroform vergifteten Zellen, so findet man, daß etwa NH_3 lebende und tote Zellen fast gleich rasch färbt, während in der äquinormalen $NaOH$-Lösung die toten Zellen ebenso rasch wie in NH_3, die lebenden aber erst nach längerer Zeit umschlagen. Ja es ist sogar zweifelhaft, ob die starken Basen in die lebenden Zellen

[1]) Renner, Öfversigt of Finska Vetensk. Soc. Förhandl. **60**, Nr. 4 (1918).

[2]) Newton Harvey, Journ. of exper. Zool. **10**, 507 (1911); ferner Amer. J. of physiol. **31**, 335 (1913); Mc Clendon, Biol. Bull. **22**, 113 (1912) u. J. of biol. chem. **10**, 459 (1912); Ruhland, Jahrb. wiss. Bot. **54**, 391 (1914).

überhaupt merklich eindringen[1]. Besonders eklatant demonstriert den großen Unterschied in der Geschwindigkeit des Eindringens folgender Versuch von Harvey: Legt man Elodea in $^1/_{40}$-norm. NH_3, so schlägt das Neutralrot sofort in Gelb um; überträgt man nun in $^1/_{50}$-norm. $NaOH$, so werden die Zellen wieder rot, weil das Ammoniak heraus- und die Natronlauge vorerst noch nicht hineingeht. Erst später schlägt die Farbe nochmal in Gelb zurück.

Auch bei den Säuren scheint die Permeabilität der starken und schwachen deutlich verschieden zu sein. Die starken anorganischen Säuren, HCl, H_2SO_4, HNO_3, H_3PO_4, ferner die stärker dissoziierten

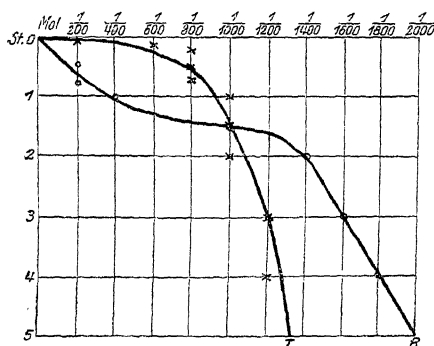



Abb. 75.

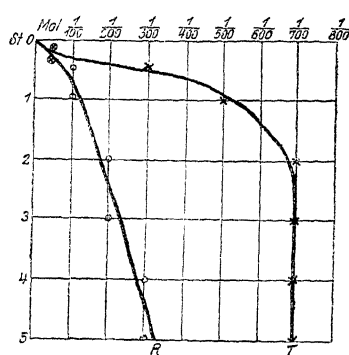



Abb. 76.

organischen Säuren, wie Zitronensäure, Oxalsäure, dringen in unbeschädigte Zellen jedenfalls nur sehr langsam ein. Die Abb. 75 nach Brenner gibt davon ein Bild an Hand einer Versuchsreihe mit Zellen von Rotkohl. Brenner verfuhr dabei so, daß er die Zellen in 20%iger Rohrzuckerlösung mit verschiedenen Schwefelsäurezusätzen plasmolysierte, den Farbenumschlag notierte und durch nachträgliches Übertragen in 10 und 5%ige reine Rohrzuckerlösung den Zeitpunkt feststellte, an dem die Deplasmolyse noch normal verlief. Die T-Kurve zieht nun die Grenze zwischen tot oder beschädigt und intakt, die R-Kurve die Grenze für den Farbenumschlag von Violett in Rot. Die beiden Kurven überschneiden sich und lehren so, daß bei niedriger Konzentration die Säure nach längerer Zeit eindringt und den Farbenumschlag bewirkt, ohne daß die Zelle bis dahin merklich geschädigt ist, während bei den stärkeren Konzentrationen der Farbenumschlag erst zustandekommt, wenn die Zelle schon tot ist. Zu den mindestens langsam eindringenden Säuren gehören auch Milch-

[1] Siehe dazu Brenner l. c.

säure, Äpfelsäure und Weinsäure, weil sie die Zellen anfänglich plasmolysieren. Dagegen Essigsäure, Ameisensäure und viele andere plasmolysieren nicht, ohne daß man deshalb mit voller Bestimmtheit sagen könnte, daß sie die intakte Plasmahaut passieren können; denn infolge der relativ geringen Empfindlichkeit des Anthozyans gegen die schwach dissoziierten Säuren erfolgt der Farbenumschlag erst bei Konzentrationen, die bereits vorher tödlich wirken. Dies zeigt etwa für die Ameisensäure die Abbildung 76 sehr deutlich; die *R*-Kurve liegt hier in ihrem ganzen Verlauf links von der *T*-Kurve.

Wahrscheinlich dringen die undissoziierten Säuremoleküle in die lebende Zelle ein und bringen dann durch Binnenreaktion das Protoplasma zum Absterben; dies ist auch aus anderen später (Kap. 9) zu erörternden Gründen wahrscheinlich.

Wir kommen somit auf Grund der neueren Forschungen zu dem Ergebnis, daß die lebenden Pflanzenzellen für die stark dissoziierten Säuren und Basen mindestens sehr schwer durchlässig sind, während man bis dahin auf Grund der alten Angabe von Pfeffer[1]) und später von Ruhland[2]) für die Säuren das Gegenteil angenommen hatte. Dies Ergebnis harmoniert aufs beste mit der bekannten Tatsache, daß viele Pflanzenzellen während ihres Lebens in ihren Zellsaftraum reichlich freie Säuren bergen, ferner aber auch mit den Beobachtungen bei tierischen Zellen, von denen nachher (S. 482) die Rede sein wird.

Die Permeabilität von Mikroorganismen. Die Untersuchung der Permeabilität der kleinsten Lebewesen ist natürlich eben wegen ihrer Kleinheit erschwert. Dennoch ist es Alfred Fischer[3]) zuerst gelungen, mit Hilfe der plasmolytischen Methode einige Erfolge zu erzielen. Er stellte fest, daß verschiedene Bakteriensorten in reinen Salzlösungen von bestimmter Konzentration plasmolysieren, daß aber schon innerhalb 20—30 Minuten, manchmal schon nach noch kürzerer Zeit Deplasmolyse eintritt. Fischer folgert daraus, daß die Salze eindringen. Aber man könnte dagegen auf Grund der verschiedenen Beobachtungen an Pflanzenzellen einwenden, daß die reinen Salzlösungen schädigen und die Permeabilität der Bakterien in unnatürlicher Weise steigern, und das ist nach Beobachtungen von Shearer[4]) in der Tat der Fall. Shearer untersuchte dichte Emulsionen von Meningococcus

1) Pfeffer, Osmot. Untersuchungen. Leipzig 1877, S. 135.
2) Ruhland, Jahrb. wiss. Bot. **46,** 1 (1908).
3) A. Fischer, Jahr. wiss. Bot. **27,** 1 (1895).
4) Shearer, Proc. Cambridge Philos. Soc. **19,** 263 (1919).

und Bacterium coli in verschiedenen Salzlösungen ähnlich wie Osterhout (s. S. 430) auf ihre Leitfähigkeit und fand, daß der anfängliche Widerstand bei Suspension in den Chloriden von *Li*, *Na*, *K* und *Mg* alsbald abfällt, während er sich in Ringerlösung, d. h. Kochsalzlösung mit einem kleinen Zusatz KCl und $CaCl_2$ konstant erhält. Bleiben die Bakterien in den Chloridlösungen nach Abfall des Widerstandes längere Zeit liegen, so sterben sie, während sie bei Übertragung in Ringerlösung ihren ursprünglichen Widerstand zurückgewinnen. Das Wirksame bei dieser ist das $CaCl_2$; denn auch Zusatz von $CaCl_2$ allein oder auch von $SrCl_2$ oder $BaCl_2$ zu $NaCl$ stellt den Widerstand wieder her. — Die Mikroorganismen verhalten sich also insoweit ganz wie die Zellen der höheren Pflanzen; nur in dem Punkt weichen sie nach Shearer ab, daß die anfängliche und vorübergehende Widerstandssteigerung bei Einbettung in Lösungen der reinen Erdalkalichloride nicht zu konstatieren ist.

Zu abweichenden Ergebnissen bezüglich der Permeabilität für die anorganischen Salze kam Paine[1]) bei der Hefe. Er machte Aufschwemmungen in verschiedenen Lösungen und stellte dann nach verschiedenen Zeiten chemisch-analytisch die Verteilung des gelösten Stoffes auf Hefe und Außenwasser fest. Er fand, daß während Äthylalkohol in Konzentrationen von 5 bis 20 % sich binnen kurzem in einem konstanten Verhältnis von etwa 0.85 : 1 verteilt, manche anorganischen Salze, wie Kochsalz, Ammoniumsulfat, Natriumarseniat nach 3 Stunden aus $^1/_{10}$-norm. Lösung überhaupt noch nicht, nach 20 Stunden in relativ kleiner Menge übergegangen waren[2]), und daß Dinatriumphosphat sowie hexosephosphorsaures Natrium auch nach 20 Stunden aus $^1/_{10}$-norm. Lösung noch nicht, aus $^3/_{10}$-norm. Lösung zum kleinen Teil in die Hefe eingetreten war. Hier finden wir also, daß für Salze die Permeabilität nur gering ist, wenn dieselbe nicht sogar bloß durch oberflächliche Adsorption vorgetäuscht ist (siehe dazu S. 413).

Auf indirektem Wege gelangte Meyerhof[3]) zu Aufschlüssen über die Permeabilität der nitratbildenden Bakterien. Schon Winogradsky hatte gefunden, daß NH_3 ein ausgesprochenes Hemmungsmittel für die Atmung des Nitratbildners darstellt. Meyerhof fand nun, daß dem NH_3 viele Ammoniakderivate annähernd gleichkommen, nämlich diejenigen, welche, nach den Untersuchungen an Pflanzenzellen

[1]) Paine, Proc. Roy. Soc. of London Ser. B **84**, 289 (1912).

[2]) Siehe auch Rubner, Sitzungsber. preuß. Akad. d. Wiss. 1913, 232.

[3]) Meyerhof, Pflügers Arch. **165**, 229 (1916).

zu urteilen, in diese eindringen. So hemmen die Amine, während die quaternären Ammoniumbasen wenig wirksam sind (s. S. 435), und bei den Aminen begünstigt entsprechend den aus den diosmotischen Untersuchungen an Zellen abgeleiteten Regeln von Overton (s. S. 420) eine lange C-Kette die Hemmungskraft, während die Diamine infolge der dem Eindringen nachteiligen Häufung der NH_2-Gruppen ziemlich inaktiv sind. Ferner fand Meyerhof, daß unter einer größeren Zahl von anorganischen Salzen allein Borax eine stärkere Hemmung auf die Atmung ausübt, was offenbar auf das Eindringen der durch Hydrolyse in Freiheit gesetzten Borsäure, die als allgemein eindringende Substanz bekannt ist (s. S. 420), zurückzuführen ist. Endlich entspricht auch das den allgemeinen Permeabilitätsregeln, daß die nitrifizierenden Bakterien zur Assimilation von Kohlenstoff nur freie Kohlensäure, nicht Karbonate auszunützen vermögen.

Wenden wir uns nun der Frage nach der Permeabilität tierischer Zellen zu!

Die Permeabilität der roten Blutkörperchen für organische Verbindungen. Das weitaus am meisten studierte Objekt sind die Erythrozyten, und das Ergebnis der Beobachtungen läßt sich, soweit es die organischen Verbindungen betrifft, dahin zusammenfassen, daß das Verhalten im Wesentlichen mit dem der Pflanzenzellen übereinstimmt. Dies ist teils aus osmotischen Messungen und teils aus chemischen Analysen zu folgern.

Osmotische Untersuchungen, welche von Grijns[1] angestellt wurden, gewährten überhaupt zum ersten Mal einen Einblick in die Permeabilitätsverhältnisse bei tierischen Zellen. Grijns fand, daß die isotonischen Lösungen vieler Substanzen das Blut von Hühnern und Pferden lackfarben machen, während es in anderen deckfarben bleibt. Die Hämolyse, welche das lackfarbene Aussehen bedingt, konnte nun entweder darauf beruhen, daß die Körperchenoberfläche für die aufgelöste Substanz permeabel ist — dann treibt der innere osmotische Überdruck die Körperchen auseinander —, oder der Auflösungsprozeß konnte chemischer Natur sein und auf einem Angriff der gelösten Substanz auf die Wandsubstanz beruhen. Über die zwei Möglichkeiten versuchte Grijns zu entscheiden, indem er den Stoff, welcher in reiner isotonischer Lösung lackfarben machte, in einem zweiten Versuch in gleicher Konzentration einer isotonischen Kochsalzlösung zufügte. Jetzt mußte die Auflösung der Körperchen ausbleiben, wenn sie eine Folge der

[1]) Grijns, Pflügers Arch. **63**, 86 (1896).

Permeabilität und nicht die Folge einer chemischen Zersetzung war. Auf diese einfache Weise kam Grijns zu dem Ergebnis, daß die Blutkörperchen permeabel sind für einwertige Alkohole, Äther, Ester, Glyzerin, Harnstoff, impermeabel für Neutralsalze, Mannit, Dextrose, Rohrzucker, Milchzucker.

Ein zweites diosmotisches Verfahren von Hedin[1]), das mit Hilfe von Gefrierpunktsbestimmungen auch über das Maß und die Geschwindigkeit des Eindringens Aufschluß gibt, wurde bereits beschrieben (S. 411). Hedin fand damit am Blut vom Rind, daß die meisten Neutralsalze, Aminosäuren, Zucker, Hexite nicht oder nicht erheblich in die Körperchen eintreten, daß Erythrit langsam, Glyzerin und Harnstoff rascher eindringen, aber nicht so rasch, wie einwertige Alkohole, Aldehyde, Ketone, Äther[2]).

Die Ergebnisse von Hedin decken sich also mit denjenigen von Grijns, und im großen Ganzen decken sie sich auch mit denen der Permeabilitätsprüfungen an den Pflanzenzellen.

Besondere Aufmerksamkeit ist dem Verhalten des Traubenzuckers geschenkt worden, dessen Studium durch die klinisch wichtigen Beobachtungen über die Glykaemie angeregt wurde. Die eingehenden Untersuchungen über die Verteilung des Blutzuckers auf Körperchen und Plasma haben gelehrt, daß die Bedingungen für die sehr verschiedene Verteilung kompliziert und merkwürdig sind; von einem klaren Einblick sind wir noch weit entfernt, was freilich auch darauf zurückzuführen ist, daß die Angaben teilweise einander widersprechen. Dies ist zum Teil auf die Methodik zurückzuführen; gewöhnlich wird der Zucker chemisch im Gesamtblut und im Plasma oder Serum bestimmt und dann für die Blutkörperchen errechnet, nachdem mit Hilfe des Hämatokriten (s. S. 399) das Volumenverhältnis von Körperchen und Plasma ermittelt ist. Die analytischen Fehler und die Ungenauigkeiten der Hämatokritmethode häufen sich dann auf die Blutkörperchen.

Das interessanteste Ergebnis ist das differente Verhalten der Blutkörperchen verschiedener Tiere. Während Rona und Michaelis[3]), Hollinger[4]) u. a. fanden, daß im Blut des Menschen der Traubenzucker auf beides, Plasma und Körperchen, in freilich sehr wechselndem Ver-

---

[1]) Hedin, Pflügers Arch. **68**, 229 (1897) u. **70**, 525 (1898).

[2]) Siehe auch O. Warburg u. Wiesel, Pflügers Arch. **144**, 465 (1912). Über eine scheinbare Permeabilität für Aminosäuren siehe S. 413.

[3]) Rona u. Michaelis, Bioch. Zeitschr. **16**, 60 (1909); **18**, 375 (1909); Rona u. Takahashi, ebenda **30**, 99 (1910).

[4]) Hollinger, ebenda **17**, 1 (1909).

hältnis verteilt ist, und Rona und Döblin[1]) den daraus gezogenen Schluß, daß die Blutkörperchen für den Traubenzucker durchlässig seien, durch Versuche bestätigten, in denen sie zu defibriniertem menschlichem Blut Traubenzucker hinzugefügt hatten, wurde von Rona und Michaelis[2]), vor allem aber von Masing[3]), Kozawa[4]) und Ege[5]) gezeigt, daß die Blutkörperchen von der Gans, vom Schwein, Hammel, Rind, Ziege, Pferd, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, wahrscheinlich auch vom Hund für den dem Blut zugesetzten Traubenzucker undurchlässig oder mindestens sehr schwer durchlässig sind, während die Blutkörperchen des Menschen und nach Kozawa auch die des Affen eine Sonderstellung einnehmen und den Traubenzucker einlassen[6]). Dies Ergebnis wird durch osmotische Messungen bestätigt: Masing beobachtete zuerst, daß die Blutkörperchen des Menschen im Gegensatz zu denen vom Hammel, Schwein, Rind und der Gans in einer isotonischen Traubenzuckerlösung (5·45 %) suspendiert allmählich an Volumen zunehmen, um oft schließlich unter Hämoglobinaustritt zugrunde zu gehen. Kozawa erweiterte diese Beobachtungen und fand, daß die Schwellung der Blutkörperchen vom Menschen und Affen in den isotonischen Lösungen aller untersuchten Monosaccharide, nämlich den Hexosen Traubenzucker, Fruchtzucker, Galactose, Mannose, Sorbose, den Pentosen Arabinose und Xylose, ferner Glukosamin[7]) zustande kommt, während sie in den entsprechenden Lösungen von Saccharose, Maltose, Laktose, Glukoheptose, Methylglukosid, Mannit, Dulzit, Rhamnose, hexosephosphorsaurem Natrium, Alanin, Glykokoll u. a. ausbleibt, ebenso wie die Blutkörperchen der übrigen untersuchten Säugetiere ihr ursprüngliches Volumen in den Lösungen aller in den zwei Gruppen aufgezählten Verbindungen beibehalten. Die Blutkörperchen vom Menschen und Affen behalten also auch nach diesen Untersuchungen ihre Sonderstellung.

Freilich ist neuerdings diese Traubenzuckerdurchlässigkeit der menschlichen Blutkörperchen als eine natürliche Eigenschaft angefochten worden.

---

1) Rona u. Döblin, Bioch. Zeitschr. **31**, 215 (1911).

2) Rona u. Michaelis, ebenda **18**, 514 (1909).

3) Masing, Pflügers Arch. **149**, 227 (1912); ferner A. Loeb, Bioch. Zeitschr. **49**, 413 (1913).

4) Kozawa (unter Höber), Bioch. Zeitschr. **60**, 231 (1914); ferner Bönniger ebenda **103**, 306 (1920).

5) Ege, ebenda **111**, 189 (1920); **114**, 88 (1921).

6) Auch die Blutkörperchen vom Frosch sind nach Brinkmann und van Dam (Arch. internat. de physiol. **15**, 105 (1919) undurchlässig für den Traubenzucker.

7) Kozawa, Journ. of physiol. **53**, 264 (1919).

Nach Falta und Richter-Quittner[1]) findet sie sich nur bei Blutkörperchen, die durch Verhinderung der Blutgerinnung mit Fluorid oder Oxalat, durch Aufbewahren des Blutes in Eis oder durch lang anhaltendes Zentrifugieren beschädigt worden sind; nach ihren Angaben sind auch die menschlichen Blutkörperchen impermeabel für Traubenzucker, wenn man die Gerinnung durch Hirudin oder allenfalls durch Zitrat hintanhält. Nach weiteren Beobachtungen von Brinkman und van Dam[2]) ist aber sogar Hirudin schädlich und erzeugt eine künstliche Zuckerdurchlässigkeit; nur Blutkörperchen aus ganz unverändertem Blut, wie es z. B. durch Auffangen in paraffinierten Gefäßen gewonnen werden kann, seien sicher zuckerfrei. Dieser Angabe ist jedoch von Ege[3]) und Hagedorn[4]) widersprochen worden, und nach Bürger[5]) enthalten nicht bloß die Blutkörperchen von Hirudinblut, sondern auch die aus dem ungeronnenen Blut von Hämophilen Zucker. Aber auch wenn die Angaben von Falta und Richter-Quittner und von Brinkman und van Dam einen richtigen Kern enthielten, so bliebe jedenfalls als Tatsache bestehen, daß die Blutkörper von Mensch und Affen sich von den übrigen durch eine besondere Neigung, Traubenzucker aufzunehmen, auszeichnen würden.

Auf eine weitere Komplikation hat Ege hingewiesen: nach der chemischen und nach der osmotischen Methode beurteilt, erscheint nämlich der zeitliche Verlauf des Traubenzuckereintritts in die Blutkörperchen ganz verschieden. Wie schon Masing und Kozawa feststellten, erstreckt sich nämlich die osmotische Schwellung in der isotonischen Traubenzuckerlösung über viele Stunden oder sogar über Tage, während bereits 5 Minuten nach dem Zusatz schon etwa halb soviel Traubenzucker von den Blutkörperchen aufgenommen ist wie nach einem Tag. Danach sollte also auch schon in den ersten Minuten die osmotische Schwellung sehr beträchtlich sein, während sie in Wirklichkeit ganz gering ist. Ege kommt deshalb zu der Vorstellung, daß der Traubenzucker zuerst nur oberflächlich von den Blutkörperchen adsorbiert wird, und daß er dann von der Oberfläche aus ganz langsam innerhalb vieler Stunden ins Innere eindringt. Zu Gunsten dieser An-

---

[1]) Falta u. Richter-Quittner, Bioch. Zeitschr. **100**, 148 (1919).

[2]) Brinkman u. van Dam, Arch. internat. de physiol. **15**, 105 (1919); ferner van Crefeld u. Brinkman, Bioch. Zeitschr. **119**, 65 (1921).

[3]) Ege, ebenda **107**, 246 (1920).

[4]) Hagedorn, ebenda **107**, 248 (1920); ferner dazu Falta u. Richter-Quittner, ebenda **114**, 145 (1921).

[5]) Bürger, Zeitschr. f. exper. Med. **12**, 161 (1921).

sicht verweist er auf die Beobachtung von Masing, daß sich bei kleinen äußeren Konzentrationen der Zucker anfänglich relativ stärker auf die Blutkörperchen verteilt als bei größeren Konzentrationen. Unbequem bleibt bei dieser Vorstellung nur, daß den menschlichen Blutkörperchen ein spezifisches Adsorptionsvermögen zugeschrieben werden muß, das den Blutkörperchen der übrigen Tiere fehlt. Auch dürfte man wohl erwarten, daß durch Hinzufügen von oberflächenaktiven Stoffen zu dem gezuckerten Blut die Bindung des Zuckers ebenso verringert würde, wie etwa der von Kohle adsorbierte Zucker durch die oberflächenaktiven Urethane und andere Narkotika verdrängt werden kann (s. S. 172). Aber nach den Versuchen von G. Katz[1]) mit Heptylalkohol und Thymol ist das nicht der Fall.

Die Blutzuckerverhältnisse erscheinen auch dann recht unklar, wenn man, wie es besonders häufig geschah, die Verteilung des natürlich vorhandenen Blutzuckers näher untersucht. Man findet dann auch bei Tieren, deren Blutkörperchen durch die vorher beschriebenen Versuche als impermeabel erwiesen wurden, in den Blutkörperchen sehr wechselnde Mengen von Zucker. Das gilt z. B. nach Frank und Bretschneider[2]), Höber[3]), Kozawa u. a. für die Blutkörperchen von Kaninchen, die bald zuckerfrei sind und bald nicht unerhebliche Mengen führen. Auch beim Menschen kommt es vor, daß die Blutkörperchen gar keinen Zucker enthalten, obwohl sie in einem zuckerhaltigen Plasma schwimmen[4]); es kommt aber auch das Umgekehrte vor, daß der Zuckergehalt innen größer ist als außen[5]). Ferner ist bei einigen Glykämien relativ viel Zucker im Plasma, bei anderen relativ viel in den Körperchen gefunden worden[6]). Kurz, man begegnet auf Schritt und Tritt Verhältnissen, welche vom Standpunkt einer einfachen Verteilung infolge von Diffusion durch Membranen von verschiedener, aber wohl definierter Durchlässigkeit bis jetzt nicht zu verstehen sind.

Die Permeabilität der roten Blutkörperchen für anorganische Salze. Mit dieser Erörterung kommen wir zu einem besonders schwierigen Kapitel. Nach einfachen osmotischen Messungen scheint allerdings die Sachlage gar nicht schwierig. Die bekannte von Hamburger be-

---

1) G. Katz (unter Höber) Bioch. Zeitschr. **20**, 153 (1918).

2) E. Frank u. Bretschneider, Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**, 225 (1912).

3) Höber, Bioch. Zeitschr. **45**, 207 (1912).

4) Rona u. Döblin, ebenda **31**, 215 (1911).

5) Rona u. Döblin, l. c., Rolly u. Oppermann, ebenda **48**, 471 (1913); Stepp, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 199 (1918).

6) Höber l. c., Rolly u. Oppermann, Bioch. Zeitschr. **48**, 200 (1913).

merkte Tatsache, daß die Blutkörperchen eines Tieres in hypertonischen Lösungen aller möglichen Neutralsalze bei der gleichen molaren Konzentration ihr Hämoglobin austreten lassen (S. 397), spricht zunächst dafür, daß die Permeabilität für die einzelnen Salze die gleiche ist. Nimmt man nun hinzu, daß eine etwa 0·9 %ige Kochsalzlösung oder noch besser Ringerlösung ein bekanntes Konservierungsmittel für die Blutkörperchen der Säugetiere darstellt, beachtet man ferner, daß mit Hilfe des Hämatokriten festzustellen ist, daß je nach deren osmotischem Druck in Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration die Blutkörperchen ihr Volumen vergrößern oder verkleinern, ganz wie Traubesche Zellen (Hamburger, Koeppe), so kann man als wahrscheinlich hinstellen, daß die Blutkörperchen für die anorganischen Neutralsalze mindesten sehr wenig permeabel sind. Zu diesem Ergebnis kamen auch Grijns und Hedin bei ihren S. 439 u. 440 geschilderten Untersuchungen. Nur die Ammonsalze verhielten sich dabei abweichend. Grijns fand, daß besonders diejenigen mit einwertigem Anion das Blut lackfarben machen, d. h. die Blutkörperchen, die in den isotonischen Lösungen suspendiert sind, auflösen, und zwar auch bei Gegenwart von Kochsalz in isotonischer Konzentration. Damit ist schon bewiesen, daß sie nicht auf osmotischem Wege wirken; ihre Wirkung hängt vielmehr mit dem Freiwerden von Ammoniak zusammen, das offenbar durch hydrolytischen Zerfall von Ammonkarbonat im Innern der Blutkörperchen entstehen kann. Nach Hedin gesellen sich zu den Ammonsalzen noch die Salze der aliphatischen Amine und der Alkaloide, nach meinen Erfahrungen[1]) auch Guanidin- und Piperidinsalze; wir haben es also wohl mit einer generellen chemischen Wirkung schwächerer Stickstoffbasen zu tun.

Wenn also die osmotischen Untersuchungen den Eindruck gewähren, daß die roten Blutkörperchen für die anorganischen Neutralsalze im allgemeinen impermeabel sind, so scheinen die chemischen Untersuchungen zu einem ganz anderen Ergebnis zu führen.

Wenn man nämlich in Blut CO_2 einleitet, so nimmt die Menge des titrierbaren Alkalis im Serum zu[2]), sein Chlorgehalt nimmt

---

[1]) Höber, Zeitschr. f. physik. Chem. **70**, 134 (1909).

[2]) Die Menge der OH-Ionen nimmt dagegen ab (Dunin-Borkowski, Anz. d. Akad. d. Wissensch. Krakau. Math.-naturw. Kl. 1908, 318), was auch gar nicht anders möglich ist [Höber, Pflügers Arch. **99**, 588 (1903)] und keineswegs, wie Dunin-Borkowski meint, im Widerspruch mit der weiterhin erörterten Auffassung von Koeppe und Hamburger steht.

ab [Zuntz, Hamburger, v. Limbeck[1])]. Dies ist zunächst folgendermaßen gedeutet worden: die Kohlensäure spaltet aus salzartigen Verbindungen von Eiweiß und Alkali, welche sowohl im Serum als auch in den Blutkörperchen enthalten sind, das Alkali ab, es bildet sich Alkalikarbonat, in den Körperchen z. B. K_2CO_3, und dieses wandert ins Serum aus, dafür tritt $NaCl$ in die Körperchen ein. Diese Erklärung fußt auf der Tatsache, daß wirklich beim Durchleiten von CO_2 durch Serum die Menge des „diffusiblen Alkalis" in diesem zunimmt (Loewy und Zuntz, Lehmann, Gürber, Hamburger)[2]). Am exaktesten ist dies durch Rona und György (l. c.) festgestellt worden. Sie ließen teils Serum vor und nach CO_2-Durchleitung gegen $NaHCO_3$-Lösung dialysieren und bestimmten beide Male den im Diffusionsgleichgewicht vorhandenen Bikarbonatgehalt der Außenlösung, teils verglichen sie den Bikarbonatgehalt in den eiweißfreien Ultrafiltraten des gewöhnlichen und des mit CO_2 vorbehandelten Serums. In jedem Fall fanden sie durch Titration mit 0·1 norm. HCl Zunahme des diffusiblen Alkali nach der CO_2-Durchleitung. Die Größe der Zunahme ließ berechnen, daß vor der Kohlensäurebehandlung etwa 5—15% des Gesamtalkali gebunden gewesen waren. Der Zunahme an diffusiblem Alkali geht eine Abnahme an diffusiblem Cl parallel. Offenbar wird also durch die Zufuhr der Kohlensäure das amphotere Eiweiß (s. S. 96ff.), das zu Anfang in Form von Anionen anwesend ist, umgeladen und hält nun die Cl-Ionen als „Albuminiumchlorid" mit den Eigenschaften eines Kolloidelektrolyten fest (S. 216)[3]).

Aber die gegebene Erklärung für den durch die CO_2-Durchleitung veranlaßten Austausch zwischen Blutkörperchen und Serum ist doch nicht ganz richtig. Gürber (l. c.) fand nämlich, daß die Verteilung von K und Na auf Körperchen und Serum bei der Durchleitung von CO_2 keine nennenswerten Änderungen erfährt[4]). Koeppe[5]) stellte des-

[1]) Zuntz, Dissertation Bonn 1868; Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **28**, 405 (1892); Arch. f. Physiol. 1894, 419; Osmot. Druck u. Ionenlehre I. Wiesbaden 1902; v. Limbeck, Arch. f. experim. Pathol. **35**, 309 (1895).

[2]) Loewy u. Zuntz, Pflügers Arch. **58**, 511 (1894); C. Lehmann, ebenda **58**, 428 (1894); Gürber, Sitzungsber. d. physik.-med. Ges. Würzburg 1895; Hamburger, Arch. f. Physiol. 1898, 1; Rona u. György, Biochem. Zeitschr. **56**, 416 (1913); Hamburger, ebenda **86**, 309 (1918).

[3]) Siehe auch de Boer, Journ. of physiol. **51**, 211 (1917); Hamburger, Bioch. Zeitschr. **86**, 309 (1918).

[4]) Siehe auch Doisy u. Eaton, Journ. of biol. chem. **47**, 377 (1921); Mukai, Journ. of Physiol. **55**, 356 (1921).

[5]) Koeppe, Pflügers Arch. **67**, 189 (1897).

halb die Hypothese auf, daß nur die durch die Reaktion zwischen den Alkalieiweißverbindungen und der Kohlensäure im Innern der Körperchen frei werdenden Kohlensäureionen ins Serum auswandern, und daß in äquivalenter Menge dafür Chlorionen einwandern; er nahm also an, daß die Blutkörperchenoberfläche für Anionen permeabel ist, und schloß, daß der genannte Anionenaustausch in äquivalenten Mengen vor sich gehen muß, weil keine nennenswerte Differenz in der Zahl der negativen Ladungen in der Volumeinheit Serum und Blutkörpercheninhalt bestehen kann. Die Annahme von Koeppe gibt in der Tat eine befriedigende Erklärung für die genannten chemischen Prozesse; nur bleibt zunächst noch zu erklären, welche Kräfte den Aniononaustausch veranlassen. Bei der Durchleitung der Kohlensäure durch das Serum und durch die Blutkörperchen werden in beiden Alkali- und Kohlensäureionen frei, in beiden muß also der osmotische Druck steigen[1]). Nun überwiegt der Gehalt an Alkalieiweißverbindungen im Inneren der Körperchen [Loewy[2])]; daher wird dort der osmotische Druck mehr steigen, als im Serum. Die Folge davon muß erstens sein, daß die Blutkörperchen bei Durchleitung von CO_2 durchs Blut infolge von Osmose anschwellen, und das Serum dementsprechend eingedickt wird; dies ist auch von v. Limbeck beobachtet worden. Zweitens muß sich ein Diffusionsgefälle für Kohlensäureionen vom Innern der Körperchen zum Serum hin etablieren, und vorausgesetzt, daß bis dahin noch kein Konzentrationsgefälle für Cl' vom Serum nach innen bestand, wird nun nach der Osmose ein solches entstanden sein. Es ist also anzunehmen, daß die Diffusionskräfte eine gegensinnige Wanderung der Anionen durch die Blutkörperchenoberfläche hindurch bewirken.

Mit der Hypothese von Koeppe stimmen auch folgende Feststellungen überein: Wenn man Blutkörperchen abzentrifugiert und sie in einer isotonischen Trauben- oder Rohrzuckerlösung suspendiert und dann CO_2 durchleitet, so ist in der Lösung kein titrierbares Alkali nachzuweisen. Ferner: Wenn man durch einen Brei abzentrifugierter Blutkörperchen CO_2 leitet und dann die Blutkörperchen in eine reine isotonische $NaCl$-Lösung einträgt, so steigt die Titrationsalkaleszenz der Lösung viel stärker, als wenn man die Durchleitung durch Blut vornimmt.

Die Reaktion ist aber nicht etwa an die Zuleitung großer Mengen von CO_2 gebunden, die vielleicht eine Schädigung der Blutkörperchen-

---

[1]) Siehe die Angaben S. 32.

[2]) Loewy, Pflügers Arch. 58, 462 (1894).

oberfläche herbeiführen könnten, sondern, wie namentlich Fridericia[1]) gezeigt hat, genügen schon ganz kleine Erhöhungen der CO_2-Konzentration, um die Wanderung des Cl in die Blutkörperchen zu bewirken. Fridericia fand z. B. bei Oxalat-Rinderblut:

CO_2-Spannung in mm:	0·07	4·8	20·4	52·6	78·4
% $NaCl$ im Plasma:	0·600	0·577	0·552	0·543	0·535

Ferner hat Hamburger[2]) gezeigt, daß auch arterielles und venöses Blut vom Pferd, das, um es möglichst unverändert zu analysieren, durch Auffangen unter Öl ungeronnen gewonnen wurde, den Unterschied im Gehalt an Cl und an titrierbarem Alkali aufweisen. Damit ist auch schon gezeigt, daß die Wanderung der Cl- und Kohlensäureanionen ein reversibler Vorgang ist, wie das auch außerhalb des Körpers an Blut gezeigt werden kann, wenn man der CO_2-Durchleitung eine O_2-Durchleitung nachfolgen läßt.

Demgegenüber ist von Falta und Richter-Quittner[3]) behauptet worden, daß unversehrte Blutkörperchen ebensowenig wie für Traubenzucker (s. S. 442) für Cl permeabel seien, und daß sie überhaupt erst Cl-haltig würden, wenn durch Oxalat, Fluorid, langes Aufbewahren und andere Schädigungen ihre normale Permeabilität verändert sei. Wie bei ihren Angaben über den Blutzucker, so ist Falta und Richter-Quittner auch hierin von Ege, Hagedorn, E. J. Warburg und van Crefeld[4]) widersprochen worden. Immerhin scheint es mir bemerkenswert, daß van Crefeld in einer Tabelle 10 Analysen von Kaninchenblut, das in paraffinierten Röhrchen aufgefangen wurde, zusammenstellt, in denen dreimal die Blutkörperchen chlorfrei gefunden wurden[5]). Auch Petow ist in noch nicht veröffentlichten Untersuchungen[6]) gelegentlich vereinzelten Fällen begegnet, in denen aus unbekannten Gründen eine völlige Impermeabilität der Blutkörperchen für die Anionen bestand.

Die Chlorwanderung in die Blutkörperchen und aus ihnen heraus vollzieht sich aber auch, wenn man keine Kohlensäure einleitet. So

---

[1]) Fridericia, Journ. of biol. chem. **42,** 245 (1920); auch van Slyke und Cullen, ebenda **30,** 342 (1917).

[2]) Hamburger, Arch. f. Physiol. 1893 Suppl., 157.

[3]) Falta u. Richter-Quittner, Bioch. Zeitschr. **100,** 148 (1919).

[4]) Ege, Bioch. Zeitschr. **107,** 246 (1920); Hagedorn ebenda **107,** 248 (1920); E. J. Warburg, ebenda **107,** 252 (1920); van Crefeld, ebenda **123,** 304 (1921).

[5]) Siehe auch Falta u. Richter-Quittner, Bioch. Zeitschr. **114,** 145 (1921).

[6]) Aus dem Kieler physiolog. Institut.

haben Siebeck[1]) und Wiechmann[2]) Blut längere Zeit durchlüftet und dann den *Cl*-Gehalt in der Umgebung der Blutkörperchen dadurch erhöht, daß sie einen Teil des Serums durch isotonische *NaCl*-Lösung ersetzten; alsdann trat Cl' in die Blutkörperchen über; wurde umgekehrt der *Cl*-Gehalt um die Blutkörperchen mit Hilfe von isotonischer Na_2SO_4-Lösung herabgesetzt, so wanderte Cl' aus den Blutkörperchen aus. Man wird nach dem Vorangegangenen vermuten dürfen, daß es auch hier auf einen Anionenaustausch ankommt; denn sowohl außerhalb wie innerhalb der Blutkörperchen wird es abgesehen von den Kohlensäureionen noch andere Anionen geben, wie HPO_4'', H_2PO_4', SO_4'', die sich wie HCO_3-Ionen verhalten könnten. In der Tat ist schon von Hamburger und van Lier[3]) vor längerer Zeit gezeigt worden, daß, wenn man Blutkörperchen in den isotonischen Lösungen von Na_2SO_4 oder $NaNO_3$ suspendiert und CO_2 durchleitet, wiederum in der Außenlösung titrierbares Alkali nachweisbar wird, und daß zugleich SO_4'' oder NO_3' in die Blutkörperchen hinein verschwinden. Ferner hat Bönniger[4]) gefunden, daß, wenn man Aderlaßblut mit isotonischer *NaBr*-Lösung verdünnt, Br' in die Blutkörperchen eintritt und dafür Cl' herauskommt, sodaß der Gesamthalogengehalt der Blutkörperchen ungefähr konstant bleibt; suspendiert man aber die abzentrifugierten Blutkörperchen in reichlich *NaBr*-Lösung, dann wird fast alles Cl' aus den Blutkörperchen durch Br' ausgetrieben. Nachträglich läßt sich das Br' dann wieder durch *NaCl*-Lösung aus den Körperchen auswaschen. Endlich hat Rohonyi[5]) mit Rohrzuckerlösung gewaschene Blutkörperchen in isotonische Kalziumnitritlösung eingetragen und festgestellt, daß dann Cl' bis auf Spuren aus den Blutkörperchen austritt und dafür NO_2' eintritt, während der $Ca^{\cdot\cdot}$-Gehalt der Außenlösung sich nicht ändert. Es findet also ein reiner Anionenaustausch statt.

Sehen wir darin nun zunächst einen einfachen Diffusionsvorgang, so werden wir erwarten dürfen, daß die verschiedenen Ionen sich mit verschiedener Geschwindigkeit heraus- und hineinbewegen. Es ist denn auch von Wiechmann (l. c.) gefunden, daß aus einer isotonischen Na_2SO_4-Lösung SO_4'' innerhalb 2 Stunden bei Eis-

---

[1]) Siebeck, Arch. f. exper. Path. **85**; 214 (1919).

[2]) Wiechmann, (unter Höber), Pflügers Arch. **189**; 109 (1921).

[3]) Hamburger u. van Lier, Arch. f. Pysiol. 1902, 492; auch Hamburger u. van der Schroeff, ebenda 1902 Suppl., 119.

[4]) Bönniger, Zeitschr. f. exper. Path. **7**; 2 (1909), auch **4**, 414 (1907).

[5]) Rohonyi, Kolloidchem. Beihefte **8**, 337 (1916).

schranktemperatur nur sehr langsam in menschliche Blutkörperchen eintritt, Phosphationen aus einem neutralen Phosphatgemisch etwas rascher, Br' und Cl' erheblich rascher. Relativ langsam vollzieht sich der HPO_4''-Eintritt nach Iversen[1]) auch bei Kaninchenblutkörperchen, während nach Ege[2]) das NO_3-Ion eine mittlere Stellung zwischen SO_4'' und HPO_4'' einerseits, Cl' andrerseits einnimmt.

Der Anionenaustausch kann nun, wie wir uns bereits (S. 446) klar gemacht haben, nur in äquivalenten Mengen vor sich gehen, weil andernfalls starke elektrostatische Zugkräfte der Weiterbewegung Halt gebieten müßten. Schon Koeppe[3]) hat dies osmometrisch zu beweisen gesucht: wenn Blutkörperchen mit einer isotonischen Na_2SO_4-Lösung ihre Anionen austauschen, dann müssen für je 1 eintretendes SO_4'' $2Cl'$ oder 2 HCO_3' austreten; die Folge davon muß sein, daß, wenn man zum Schluß die Blutkörperchen zusammenzentrifugiert, sie ein kleineres Volumen einnehmen, als wenn man sie etwa in einer Lösung von KNO_3 oder $NaBr$ in Austausch bringt. Dies wurde von Koeppe auch beobachtet.

Mit diesen Vorstellungen harmoniert auch folgende Beobachtung von Ege[4]): wenn man Blutkörperchen in KNO_3- und KCl-Lösungen von gleichem osmotischen Druck suspendiert und innerhalb der ersten Stunden nach Versuchsbeginn das Blutkörperchenvolumen hämatokritisch bestimmt, so zeigt sich, daß die Blutkörperchen in der Chloridlösung anfänglich ein größeres Volumen einnehmen als in der Nitratlösung; nach einiger Zeit gleicht sich aber der Unterschied durch Nachschwellen der Nitrat-Blutkörperchen aus. Von Ege wird das so gedeutet, daß anstelle der eintretenden Cl- oder NO_3-Ionen unter anderen auch zweiwertige Anionen austreten; die so zustandekommende osmotische Drucksteigerung im Innern wird aber durch die NO_3-Ionen erst allmählich bewirkt, weil NO_3' langsamer eindringt als Cl'.

Nach all dem muß sich einige Zeit, nachdem Blutkörperchen in ein verändertes elektrolytisches Milieu eingebettet worden sind, durch Austauch ein Gleichgewicht zwischen den äußeren und den inneren Anionenkonzentrationen herstellen. Dies wird aber keinesfalls dadurch gekennzeichnet sein, daß pro Volumen Blutkörperchen und Volumen Außenlösung die gleichen Anionenmengen vorhanden sind, weil, wie wir früher (S. 404) sahen, nach den osmotischen Eigenschaften zu urteilen, nur ein Bruchteil des Blutkörperchenvolumens als wässerige Lösungsphase anzusehen ist. Wohl aber ist anzunehmen, daß sich die verschiedenen Anionen in annähernd konstantem Verhältnis auf die Blutkörperchen und ihre Umgebung verteilen werden. Diese Erwartung wird durch die Analysenergebnisse für Cl' einigermaßen erfüllt. Snapper[5]) fand bei defibriniertem Blut von Mensch und Hund

---

1) Iversen, Bioch. Zeitschr. **114**, 297 (1921).
2) Ege, Bioch. Zeitschr. **107**, 246 (1920).
3) Koeppe, Pflügers Arch. **67**, 189 (1897).
4) Ege, Bioch. Zeitschr. **115**, 109 (1921).
5) Snapper, Bioch. Zeitschr. **51**, 53 (1913).

zwischen den mit Traubenzuckerlösung gewaschenen Blutkörperchen und dem Serum ein Verteilungsverhältnis 1 : 2,2 bis 1 : 2,9. Analysen von Siebeck[1]) beziehen sich teils auf defibriniertes menschliches Blut mit gewöhnlichem CO_2-Gehalt, teils auf Blut, dessen CO_2 durch Lüftung größtenteils ausgetrieben war, teils auf Blutkörperchen in Na_2SO_4- oder $NaCl$-Lösung, wo also einmal eine Verarmung und das andere Mal eine Anreicherung der Blutkörperchen an Cl' bewirkt war; er zeigte, daß sich in jedem Fall das Cl' ungefähr im Verhältnis 1 : 2 auf die Blutkörperchen und ihr Medium verteilte. Auch Wiechmann (l. c.) fand bei menschlichem Blut im Mittel ein Verhältnis 1 : 2,1. Würde nun in der Tat im Gleichgewicht das Cl' in einer wässerigen Phase der Blutkörperchen gelöst in der gleichen Konzentration vorhanden sein, so müßte man hiernach schließen, daß die wässerige Phase 40—50 Volumenprozent der Blutkörperchen ausmacht. Zu denselben Werten gelangte aber, wie wir (S. 404) sahen, auch Hamburger durch osmometrische Messungen.

Eine weitere Konsequenz der bisher vertretenen Anschauung ist die, daß eine Wanderung von Anionen nicht erfolgen darf, wenn man die Blutkörperchen statt in eine Elektrolytlösung in eine Nichtleiterlösung überträgt. Denn jede Anionenauswanderung ist danach ja zwangsläufig abhängig von einer entsprechenden Anioneneinwanderung; in eine Nichtleiterlösung sollten also Anionen nur austreten, wenn gleichzeitig Kationen in äquivalentem Betrage mitgingen. Diese Konsequenz wird nun ebenfalls durch verschiedene Versuche erfüllt, für das HCO_3-Ion durch ein schon Seite 446 zitiertes Experiment von Koeppe, nach Ege[2]) durch die Feststellung, daß das in isotonischer Nitrat- oder Chloridlösung beobachtete Nachschwellen der Blutkörperchen in isotonischer Traubenzuckerlösung nicht eintritt, nach Rohonyi (l. c.) durch folgendes Ergebnis: nach dem Waschen mit Rohrzuckerlösung betrug der Cl-Gehalt der Blutkörperchen 5·6, nach Waschen mit $Ca(NO_2)_2$-Lösung infolge Austauschs mit NO_2' nur noch 0·12, nach Waschen mit $Ca(NO_2)_2$-Lösung, darauf mit $NaCl$-Lösung und darauf mit Rohrzuckerlösung 6·2; der Cl-Verlust in der $Ca(NO_2)_2$-Lösung konnte also durch Waschen mit $NaCl$ wieder rückgängig gemacht werden, aber die Rohrzuckerlösung wäscht das Cl nicht aus. In Widerspruch hiermit steht nur die Angabe von Siebeck, daß man den Blutkörperchen durch Waschen mit Zuckerlösung, freilich nur langsam, einen großen Teil des Cl entziehen kann. Man könnte vermuten, daß dies schließlich auch die Folge einer völligen Veränderung in der Durchlässigkeit der Blutkörperchen sein könnte, d. h. daß das Cl zusammen mit Kationen austritt; aber Siebeck hebt besonders hervor, daß die an Cl verarmten Blutkörperchen in hypotonischer Lösung gradeso schwellen wie normale Blutkörperchen. Dies ist zunächst rätselhaft.

---

1) Siebeck, Arch. f. exper. Path. **85**, 214 (1919).

2) Ege, Bioch. Zeitschr. **115**, 109 (1921).

Wir sind nun an diese ganzen Untersuchungen der Blutkörperchen ursprünglich mit der Absicht herangetreten, aus den Erfahrungen über ihre Permeabilität Aufschluß über die Eigenschaften ihrer Plasmahaut zu gewinnen. Durch Rohonyi zusammen mit Lóránt[1]) ist aber gezeigt worden, daß an sich der nachgewiesene Anionenaustausch die Annahme einer Membran, die die besondere Eigenschaft der selektiven Permeabilität für Anionen hat, nicht unbedingt erfordert, daß das Vorhandensein einer Phasengrenze vielmehr allen Anforderungen für das Verständnis genügt. Wenn man nämlich Blutkörperchen mit destilliertem Wasser, mit Äther oder mit Saponin völlig zerstört, durch einen Teil des Hämolysats Sauerstoff, durch einen anderen CO_2 leitet, ebenso mit zwei Proben Serum verfährt und nun die aufgelösten O_2-Blutkörperchen und das O_2-Serum, ferner die aufgelösten CO_2-Blutkörperchen und das CO_2-Serum durch eine Kollodiummembran miteinander in Diffusionsaustausch treten läßt, so ergibt sich gradeso eine Zunahme an titrierbarem Alkali außen, an Cl' innen, wie bei intakten Blutkörperchen und Serum. Z. B.:

	O_2-Serum	O_2-Hämolysat	CO_2-Serum	CO_2-Hämolysat
Chlor	8·94	8·48	8·02	9·27
titrierbares Alkali	5·00		6·25	

Auch nach Entfernung der Stromata ist das Verhalten das gleiche. Es kommt also offenbar bloß darauf an, daß das Eiweiß bzw. das Hämoglobin beim Durchleiten von Kohlensäure durch $H^{\cdot}$-Aufnahme zum Kation eines Kolloidelektrolyten wird, zu dem als Anion HCO_3' gehört; dann kann das HCO_3' gegen ein beliebiges anderes Anion ausgetauscht werden. Im Blutkörperchen müssen die einzelnen Kolloidelektrolyt-Moleküle nur irgendwie zusammengehalten sein, etwa wie bei einer Gallerte oder auch durch eine Membran, die eben nur die gewöhnlichen Eigenschaften vieler tierischer Membranen zu haben brauchte, nämlich für Kolloidteilchen undurchlässig zu sein. Mit dieser zweiten Annahme würde auch gut die von Wiechmann[2]) festgestellte Tatsache harmonieren, daß, wenn die auszutauschenden Anionen selber kolloiddispers sind, wie z. B. die Anionen von Säurefarbstoffen (Cyanol, Lichtgrün u. a.), der Austausch unmöglich wird, d. h. daß Blutkörperchen, welche in solch einer Farbstofflösung suspendiert werden, sich nicht anfärben.

---

[1]) Rohonyi u. Lóránt, Kolloidchem. Beihefte **8**, 377 (1916); ferner Rohonyi, ebenda **8**, 337 (1916) u. Spiro und L. J. Henderson, Bioch. Zeitschr. **15**, 114 (1909).

[2]) Wiechmann (unter Höber), Pflügers Arch. **189**, 109 (1921).

Bei diesen Vorstellungen geraten wir nun aber sofort in Konflikt mit den früher mitgeteilten Ergebnissen osmotischer und chemischer Untersuchungen, nach denen die Blutkörperchen für alle möglichen organischen Verbindungen sowie für anorganische Salze impermeabel sind. Denn angenommen die mit CO_2 behandelten Blutkörperchen seien wirklich vergleichbar mit einer angesäuerten Gelatinegallerte, wie z. B. J. Loeb[1]) annimmt, dann wäre eine solche Gallerte sicherlich zwar gerade so zum Anionenaustausch befähigt wie die Blutkörperchen (siehe dazu S. 448); aber Neutralsalze oder organische Verbindungen wie die Zucker, Hexite u. a., welche die Blutkörperchen nicht passieren lassen, könnten ebenfalls durch sie hindurchdiffundieren. Wir müssen also nach irgendeinem Modell für die Blutkörperchen suchen, das uns zugleich ihre Impermeabilität für alle möglichen Stoffe und ihre Permeabilität für die Anionen verbildlicht. Wir werden sehen, daß noch andere Feststellungen uns vor diese schwierige Aufgabe stellen.

Zunächst wollen wir aber noch einige Versuche kennen lernen, welche die Impermeabilität für Kationen und dadurch die Impermeabilität für Salze noch in anderer Weise demonstrieren, als durch osmotische Messungen. Da ist erstens auf die chemischen Analysen der Aschebestandteile von Blutkörperchen und Serum nach Abderhalden[2]) hinzuweisen:

1000 Gewichtsteile Serum enthalten:

	Pferd	Schwein	Kaninch.	Rind	Hammel	Ziege	Hund	Katze
Natrium	4·396	4·251	4·442	4·312	4·294	4·326	4·278	4·439
Kali	0·259	0·270	0·259	0·255	0·255	0·246	0·245	0·262
Chlor	3·690	3·627	3·883	3·690	3·704	3·691	4·080	4·170
Anorg. Phosphors.	0·076	0·052	0·064	0·085	0·085	0·070	0·081	0·071

1000 Gewichtsteile Blutkörperchen enthalten:

	Pferd	Schwein	Kaninch.	Rind	Hammel	Ziege	Hund	Katze
Natrium	—	—	—	2·232	2·257	2·174	2·839	2·705
Kali	4·130	4·957	5·229	0·722	0·741	0·679	0·273	0·258
Chlor	1·205	1·475	1·236	1·813	1·725	1·480	1·357	1·048
Anorg. Phosphors.	1·687	1·653	1·733	0·350	0·365	0·279	1·256	1·186

Bei Betrachtung dieser Tabellen fällt zunächst die große Gleichförmigkeit der für die einzelnen Salzbestandteile angegebenen Zahlen auf, wenn man die Sera der einzelnen Tiere miteinander vergleicht,

[1]) J. Loeb, Journ. of gen. physiol. **1,** 39 (1918).

[2]) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25,** 67 (1898).

während sich diese Gleichförmigkeit bei den Blutkörperchen nicht oder höchstens für das Chlor feststellen läßt. Das Serum ist also, was seine anorganischen Bestandteile anlangt, überall das gleiche; ferner ist nur *Cl'* in einem einigermaßen konstanten Verhältnis auf Serum und Blutkörperchen verteilt, so wie es die eben geschilderten Beobachtungen über den Anionenaustausch etwa erwarten lassen. Dagegen fehlt das *Na* in den Blutkörperchen von Pferd, Schwein und Kaninchen, die dafür besonders reich an *K* sind, während bei den Blutkörperchen von Rind, Hammel, Ziege und vollends bei denen von Hund und Katze umgekehrt das *Na* prävaliert und das *K* in den Hintergrund tritt. Das spricht natürlich gegen eine freie Beweglichkeit dieser Alkalimetalle nach Art derjenigen der Anionen und deutet entweder auf ein Diffusionshindernis oder auf eine feste Verankerung an andere indiffusible Substanzen; über diese Alternative werden wir noch (S. 456ff.) zu entscheiden haben. Auch der Phosphatgehalt ist bei den einzelnen Blutkörperchenarten charakteristisch verschieden. Bei freier Permeabilität für das Phosphation ist das natürlich nicht zu erwarten; es wäre ja aber möglich, daß das Phosphation wenigstens zum Teil aus den gleichen Gründen wie die Alkalikationen nicht frei beweglich ist (siehe hierzu auch Kap. 9).

Noch ein anderer auf chemischen Methoden beruhender Beweis oder wenigstens Anhaltspunkt dafür, daß die Blutkörperchen für die Kationen und damit für die Salze impermeabel sind, mag hier angeführt werden: Nach O. Warburg[1]) zeichnen sich die Erythrocyten der Gans, besonders jüngere Zellen, durch einen relativ großen Sauerstoffkonsum aus, welcher sich fast gar nicht verändert, wenn man durch vorsichtiges Gefrieren und Wiederauftauen die Plasmahaut der Erythrozyten zerstört. Man kann nun diesen Sauerstoffverbrauch unter anderem durch narkotisierende Stoffe, wie Äthylalkohol, Phenylurethan, Amylalkohol u. a. hemmen, gleichgültig ob die Blutkörperchen intakt oder aufgelöst sind (s. dazu Kap. 8). Das ist verständlich, sobald wir auf die von Grijns, Hedin und anderen gefundene Tatsachen zurückgreifen, daß diese Stoffe leicht durch die Plasmahaut der Blutkörperchen permeieren. Man kann den Sauerstoffverbrauch ferner mit den Erdalkalichloriden hemmen. Aber dies geht charakteristischerweise bloß an den aufgelösten Blutkörperchen, die intakten sind salzunempfindlich. Das spricht dafür, daß die an sich für die Erdalkalisalze undurchlässige Plasmahaut erst durch das Gefrieren defekt und damit der Inhalt durchlässig gemacht wird. Man könnte freilich einwenden,

---

[1]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **70**, 413 (1911).

daß die Blutkörperchen von Vögeln als kernhaltige Zellen andere Eigenschaften haben als die kernlosen Säugetierblutkörperchen.

Die elektrische Leitfähigkeit der roten Blutkörperchen. Weiter kann man in ähnlicher Weise, wie es Osterhout bei dem Thallus von Laminaria getan hat, durch Leitfähigkeitsbestimmungen Aufschluß über die Ionendurchlässigkeit der Blutkörperchen zu gewinnen suchen. Róth[1], Bugarszky und Tangl[2], sowie Stewart[3] haben schon vor langer Zeit gleichzeitig gefunden, daß Serum den Strom viel besser leitet, als Blut, und Blut besser als ein durch Zentrifugieren gewonnener Brei von Blutkörperchen. Das zeigt z. B. die folgende Tabelle nach Bugarszky und Tangl, in welcher eine Anzahl spezifischer Leitfähigkeiten λ angeführt ist:

Tierart	$10^4\lambda$ (Plasma)	$10^4\lambda$ (Blut)	$10^4\lambda$ (Blutkörperchen)
Pferd	105·3	63·4	1·63
"	103·7	62·8	1·67
"	102·8	56·1	2·44
Hund	112·9	36·9	1·70
"	107·7	43·3	2·17
"	106·4	42·8	—
Katze	125·4	60·6	2·20
"	129·7	61·5	—

Je stärker man zentrifugiert, d. h. je besser man Körperchen und Blutflüssigkeit voneinander trennt, umso schlechter leiten die Körperchen. Daraus muß man schließen, daß die Blutkörperchen selbst den elektrischen Strom nicht oder so gut wie nicht leiten[4]. Also müssen die Blutkörperchen auch für die Serumsalze bzw. ihre Ionen undurchlässig oder mindestens sehr schwer durchlässig sein, ein Ergebnis, das sich mit dem durch die anderen Methoden der Permeabilitätsmessung gewonnenen deckt. Dazu stimmt, daß, wenn man die Oberfläche der Blutkörperchen durch ein Hämolytikum schwach anätzt, ihre Leitfähigkeit zunimmt; offenbar tritt jetzt Durchlässigkeit für die Ionen ein[5].

Die Tatsache, daß die Leitfähigkeit von Blut mit Zunahme der Blutkörperchenzahl abnimmt und umgekehrt, gibt ein Mittel an die Hand, das relative Blut-

---

[1] W. Róth, Zentralbl. f. Physiol. **11**, 271 (1897).

[2] Bugarszky u. Tangl, Zentralbl. f. Physiol. **11**, 297 (1897).

[3] Stewart, Zentralbl. f. Physiol. **11**, 332 (1897); auch Amer. J. of physiol. **49**, 233 (1919).

[4] Über das Verhalten bei hochfrequentem Wechselstrom s. S. 460ff.

[5] Woelfel, Biochem. Journal **3**, 146 (1908). Siehe auch: Stewart, Journ. of physiol. **24**, 211 (1899) und Journ. of Pharmacol. and Experim. Ther. **1**, 49 (1909).

körperchenvolumen, d. h. den relativen Raum, den die Blutkörperchen im Blut einnehmen, zu messen. Der Zusammenhang zwischen Leitfähigkeit und Blutkörperchenvolumen ist freilich nicht, wie man von vornherein meinen könnte, ein ganz einfacher, der Art, daß die Leitfähigkeit von Blut im Vergleich zu derjenigen von Plasma den Volumprozenten Plasma entspricht, die im Blut enthalten sind, oder kürzer: daß die Leitfähigkeiten sich verhalten wie die Plasmavolumina. Aber dies trifft auch ebensowenig dann zu, wenn man statt Blutkörperchen Quarzkörnchen suspendiert. So zeigte z. B. Oker-Blom[1] unter W. Ostwalds Leitung, daß, wenn man 61 Volumina Quarzsand mit 39 Volumina Kochsalzlösung versetzt, die

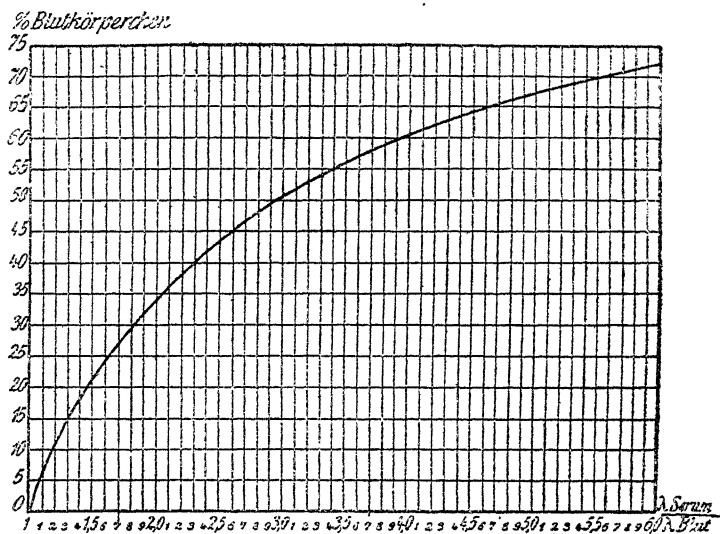



Abb. 77.

Leitfähigkeit keineswegs 39% von derjenigen der reinen Kochsalzlösung beträgt, sondern weit weniger, nämlich nur 24·5%. Das gilt stets, gleichviel ob die Kochsalzkonzentration oder die Korngröße des Sandes variiert wird. Die Erklärung ist darin gelegen, daß der elektrische Strom, d. h. hier die Ionen gezwungen werden, auf Zickzackwegen die Suspension zu durchsetzen. Genau so ist auch die Leitfähigkeit von Blut kleiner, als den Volumprozenten Plasma entspricht. Das kommt denn auch in den empirischen Formeln zum Ausdruck, welche Bugarszky und Tangl sowie Stewart[2] versucht haben, um das Blutkörperchenvolumen V aus den Werten für die Leitfähigkeit von Serum und Blut λ_s und λ_b zu berechnen. Diese Formel lautet eben nicht einfach:

$$\frac{100}{100 - V} = \frac{\lambda_s}{\lambda_b} \text{ oder } V = 100\left(1 - \frac{\lambda_s}{\lambda_b}\right),$$

sondern nach Bugarszky und Tangl hat man

---

[1]) Oker-Blom, Pflügers Arch. **79**, 510 (1900).

[2]) Stewart, Journ. of physiol. **24**, 356 (1899).

$$V = 92 \frac{\lambda_b}{\lambda_s} + 13,$$

nach Stewart

$$V = \frac{\lambda_b}{\lambda_s} \left(180 - \lambda_b - \sqrt{\lambda_b}\right)$$

zu setzen. Oder statt der Formeln kann man sich praktisch der von Oker-Blom und Fraenckel[1]) gezeichneten empirischen Kurve (Abb. 77) bedienen, welche die Abhängigkeit des Blutkörperchenvolumens von der Relation zwischen Leitfähigkeit des Serums und Leitfähigkeit des Blutes darstellt. Die Kurve gilt unabhängig vom absoluten Wert der Serumleitfähigkeit und von der Größe der Blutkörperchen. Sie ist von Fraenckel am Blut von Mensch, Hund, Pferd und Rind geprüpft worden. Voraussetzung der Gültigkeit ist natürlich ein normales Verhalten in der Durchlässigkeit. Nach Ege[2]) bewährt sich die Fraenckelsche Kurve für defibriniertes Blut, dagegen nicht für Oxalat- und Fluoridblut.

Die Frage der Bindung der Salze in den Zellen. Was für Vorstellungen über die Organisation der Blutkörperchen sollen wir nun aus den zuletzt geschilderten Beobachtungen, namentlich den Beobachtungen über die Verteilung der organischen Bestandteile auf Blutkörperchen und Serum und denen über die Leitfähigkeit der Blutkörperchen herleiten? Das Nächstliegende wäre ja die Annahme einer für Kationen impermeabeln Plasmahaut; die bestehende Anionenpermeabilität der Blutkörperchen könnte zwar, wie wir sahen, auch ohne die Voraussetzung einer Plasmahaut erklärt werden, aber die vorhandene Kationenpermeabilität scheint diese wieder zu erfordern, und zudem würden die Blutkörperchen, wenn sie einer Phase aus einem Kolloidelektrolyten mit austauschbarem Anion ähnelten, wohl eine erheblich größere Leitfähigkeit aufweisen müssen, als sie tatsächlich besitzen. Man müßte aber wohl auch noch in Erwägung ziehen, — wie es auch oft geschehen ist, — ob nicht die Kationen im Innern der Blutkörperchen an ihre organischen Bestandteile irgendwie, sei es chemisch, sei es durch Adsorption gebunden und dadurch unbeweglich gemacht sind; man müßte dann nur annehmen, daß die Affinität der Zellbestandteile gegenüber den verschiedenen Kationen und auch je nach den verschiedenen Butkörperchensorten verschieden groß ist. Wir wollen sehen, ob Gründe für solch eine Bindung angeführt werden können.

In erster Linie müssen natürlich die Eiweißkörper in Betracht gezogen werden, und da ist jedenfalls einmal sicher, daß sie als Ampholyte (s. S. 96) von anorganischen Elektrolyten die Säuren und die Basen zu binden vermögen; dabei wird das Eiweiß je nachdem durch Aufnahme von $H^{\cdot}$ oder OH' zum Kation oder Anion eines Salzes,

---

[1]) Fraenckel, Zeitschr. f. klin. Medizin **52,** Heft 5 (1904).

[2]) Ege, Bioch. Zeitschr. **109,** 241 (1920).

wie sich am besten elektrometrisch in einer Wasserstoffkette oder in der Becquerelschen Säurealkalikette nachweisen läßt. Auf diese Weise gelangten Bugarszky und Liebermann[1]) zu dem in der Tabelle S. 98 mitgeteilten Ergebnis. Es verschwinden aber nicht bloß $H^{\cdot}$ und OH', sondern da die entstehenden Eiweißsalze nur unvollständig dissoziieren, müssen auch die zu den anorganischen Säuren oder Basen zugehörigen Anionen und Kationen verschwinden. Für HCl wurde dies von Bugarszky und Liebermann mit Hilfe einer Kalomelektrode von der Zusammensetzung Hg, $HgCl$ | HCl festgestellt, welche für Cl' reversibel ist und den Cl'-Schwund bei Zusatz von Eiweiß anzeigt. Es ergab sich, daß bei Zusatz kleinerer Eiweißmengen äquivalente Mengen von $H^{\cdot}$ und Cl' verschwinden, während bei Zusatz größerer Mengen die H'-Bindung vorherrscht[2]). Für die anorganischen Laugen dürfte das Entsprechende gelten.

Bei diesen Bindungen haben wir es nun aber mit stark sauren und stark alkalischen Systemen zu tun, die als Modelle für die Zellen nicht in Betracht kommen. Von weit größerem Interesse für uns ist das Verhalten von Eiweiß zu Neutralsalzen. Wir haben nun in Kap. 5 erfahren, daß die Stabilität der hydrophil-kolloiden Lösungen sowie der Quellungszustand der hydrophil-kolloiden Gallerten in deutlichster Weise von den anwesenden Neutralsalzen oder vielmehr von den einzelnen Ionen abhängt (siehe besonders S. 266ff.). Dies deutet darauf hin, daß die Kolloide mit den Ionen chemisch oder als Adsorbentien in Reaktion treten, wofür auch die Änderungen in der elektrischen Ladung der Kolloidteilchen durch die Ionen sprechen. Immerhin haben wir bisher keine Anhaltspunkte dafür gehabt, daß die Neutralsalze in reichlichem Maß fixiert werden, und die weitgehende Analogie der Wirkungen der Neutralsalze auf die hydrophilen Kolloide mit denen auf die echt gelösten Stoffe (bes. S. 270) spricht direkt dagegen. Die Geringfügigkeit der Bindung läßt sich aber auch beweisen. Schon Bugarszky und Liebermann gaben an, daß sich das Potential einer Kalomelektrode Hg, $HgCl$ | 0·05-n. $NaCl$ nicht ändert, wenn man zu der Kochsalzlösung Eiweiß hinzusetzt, und sie schlossen daraus, daß weder Cl' noch $Na^{\cdot}$ durch das Eiweiß gebunden werden. Spätere genauere

[1]) Bugarszky u. Liebermann, Pflügers Arch. **72**, 51 (1898). Siehe hierzu auch S. 254 ff, ferner F. A. Hoffmann, Zentralbl. f. klin. Med. 1889, 793 u. 1890, 521; O. Cohnheim, Z. f. Biol. **33**, 489 (1896); Sjöquist, Skandin. Arch. f. Physiol. **5**, 277 (1895) u, **6**, 255 (1895).

[2]) Siehe auch Rohonyi, Biochem. Z. **44**, 165 (1912); Manabe u. Matula (unter Pauli) ebenda **52**, 369 (1913).

Kettenmessungen von Manabe und Matula (l. c.) und von Oryng und Pauli[1]), in denen die Autoren mit dem Salzgehalt weiter heruntergingen als Bugarszky und Liebermann, und in denen sie vor allem sorgfältig elektrolytfrei dialysiertes Eiweiß benutzten, haben dann aber gelehrt, daß doch *Cl*-Ionen aus einer *KCl*-Lösung gebunden werden, relativ nicht unerheblich, absolut nur wenig. Nämlich bei 1·14 % Serumeiweiß wurden aus einer 0·001-norm. *KCl*-Lösung 26·9 % *Cl'*, aus einer 0,01-norm. Lösung 10·99 % und aus einer 0·1-norm. Lösung 5·16 % abgefangen. Die Bindung ist also relativ umso stärker, je kleiner die *KCl*-Konzentration, etwa wie wenn es sich um eine Adsorption handelte. Der Eiweißgehalt ist von keiner erheblichen Bedeutung; eine Steigerung von 0·12 auf 1·14 % vergrößerte die *Cl*-Bindung nur um das 1·5fache.

Wenn die elektrometrischen Messungen so zu dem Schluß führen, daß bei den physiologisch in Betracht kommenden Konzentrationen wohl nur ein kleinerer Bruchteil des Neutralsalzes von Eiweiß gebunden werden kann, so stehen damit auch die früher (S. 49) zitierten Erfahrungen mit der Kompensationsdialyse des Blutserums in Übereinstimmung; Rona stellte mit dieser Methode fest, daß $Na^{\cdot}$, $K^{\cdot}$, Cl', HPO_4'', HCO_3' mindestens zum größten Teil im Serum frei in diffusibler Form enthalten sind. Nur *Ca* war etwa zu einem Drittel indiffusibel; denn Rona[2]) fand, daß z. B. 0·017 % *Ca* eines Serums sich mit 0·011 % freiem $Ca^{\cdot}$ ins Diffusionsgleichgewicht setzten, so daß 0·006 %, also eben etwa 1/3 des vorhandenen *Ca* als indiffusibel anzusehen sind. Das ist absolut genommen ja nur eine sehr kleine Menge.

Danach haben wir also keinen Grund anzunehmen, daß die sehr verschiedene Verteilung der organischen Bestandteile auf Blutkörperchen und Blutflüssigkeit und daß die sehr geringe Leitfähigkeit der Blutkörperchen auf eine organische Bindung von Salzen zurückzuführen ist. Zudem kann die Bindung, soweit sie nachgewiesen ist, wohl nicht einmal einen Teil der ungleichmäßigen Verteilung erklären, da die Bindung reversibel und so nicht einzusehen ist, woher etwa $K^{\cdot}$, wenn es im Innern der Blutkörperchen adsorbiert wäre, nicht in die fast $K^{\cdot}$-freie Umgebung herausdiffundieren sollte, wenn nicht ein Diffusionshindernis in Gestalt einer Membran eingeschaltet ist. Es scheint also nach diesen Untersuchungen, als ob wir die Annahme einer beschränkt ionenpermeabeln Membran als Hülle der Blutkörperchen nicht umgehen können.

---

[1]) Oryng u. Pauli, Bioch. Z. **70**, 368 (1915).

[2]) Rona u. Takahashi, Bioch. Z. **31**, 336 (1911) u. **49**, 370 (1913).

Wir wollen aber doch noch einmal auf die Eiweißsalze zurückgreifen, in denen Eiweiß als Kation oder Anion mit einem anorganischen Ion kombiniert wird. Die Untersuchungen über den Einfluß der Durchleitung von Kohlensäure durch Blut und durch Serum haben uns zu der Annahme der Existenz von Alkalieiweißverbindungen geführt, und da diese auch bei der normalen neutralen Reaktion vorhanden sind, so muß es sich offenbar um Verbindungen handeln, welche nicht hydrolysieren, deren Alkali aber nach dem Durchleiten von CO_2 in Ionenform zusammen mit HCO_3' frei beweglich wird. Nach den früher (S. 445) zitierten Untersuchungen von Rona und György[1]) beträgt dies Eiweißalkali etwa 5—15 % des Gesamtalkali, also nur einen kleinen Bruchteil. Wir kommen also wiederum zu der Feststellung, daß ein gewisser Anteil der anorganischen Bestandteile auch im Zellinnern an Eiweiß gebunden gedacht werden kann. Aber die Bedeutung dieser Tatsache für die zur Diskussion stehende Frage wird dadurch eingeschränkt, daß wir keinerlei Anzeichen dafür haben, daß die Bindung eine spezifische ist, also etwa $K^·$ vor $Na^·$ bevorzugt würde; nur solch eine spezifische Bindung könnte uns die spezifisch verschiedene Verteilung auf Zelle und Zellmedium verständlich machen.

Auch die von Donnan aufgefundenen eigenartigen „Membrangleichgewichte" zwischen Elektrolyten und Kolloidelektrolyten (S. 216) sind herangezogen worden, um eine Erklärung für diese verschiedene Verteilung der Salze ohne die Hypothese einer beschränkt ionenpermeablen Plasmahaut zu geben[2]), aber wohl ohne Erfolg. Es ist freilich von Donnan nachgewiesen, daß ein Kolloidelektrolyt, der sich diesseits einer gewöhnlichen tierischen Haut als Diffusionsmembran befindet, das eine Ion eines Elektrolyten jenseits der Membran „anziehen", das andere „abstoßen" kann, so daß Verteilungsgleichgewichte resultieren, welche von den gewöhnlichen Diffusionsgleichgewichten weit entfernt sind. Aber dafür, daß das geschieht, ist notwendig, daß die Konzentration des Kolloidelektrolyten stark über die des Elektrolyten überwiegt, und gerade dafür haben wir bisher keine Anhaltspunkte bei den physiologischen Systemen. Die Tabelle S. 220 lehrt z. B., daß, wenn der Kolloidelektrolyt NaR in der Konzentration 10, der Elektrolyt KCl in der Konzentration 1 und von beiden Lösungen die gleiche Menge vorhanden ist, 0·9 $K^·$ und 0·1 Cl' in die Kolloidelektrolytlösung hineindiffundieren, also 0·1 $K^·$ und 0·9 Cl' draußen bleiben. Da wird also in der Tat das Kali von der kolloidhaltigen „Zelle" ohne semipermeable Membran gespeichert. Aber das Modell versagt, sobald wir uns in der wirklichen Zelle nach dem in zehnfacher molekularer Konzentration vorhandenen Kolloidelektrolyten umsehen, von dem im Gleichgewicht nach Donnan 9·2 $Na^·$, also zehnmal soviel als von dem angereicherten $K^·$, in der Zelle enthalten sein müssen. Auch Rona und György, welche für ihre vorher (S. 445) erwähnten Diffusions-

[1]) Rona u. György, Bioch. Z. **56**, 416 (1913).

[2]) Roaf, Quarterly Journ. of experment. physiol. **5**, 131 (1912). Siehe hierzu auch Höber, Pflügers Arch. **150**, 15 (1913).

gleichgewichte die Donnanschen Ergebnisse mitdiskutiert haben, kommen zu dem Schluß, daß für die Auffassung der Gleichgewichtsverschiebungen bei der Durchleitung von Kohlensäure durch das Serum im Sinne der Donnanschen Gleichgewichte die Kolloidkonzentration zu geringfügig ist[1]).

Die Annahme, daß die Ionen im Innern der Blutkörperchen größtenteils nicht organisch gebunden, sondern frei vorhanden sind, kann schließlich auch noch durch folgende Beobachtung gestützt werden: Die Abhängigkeit der prozentischen Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff vom Sauerstoffdruck kann bei einer reinen Hämoglobinlösung bekanntlich durch eine gleichseitige Hyperbel dargestellt werden (siehe Kap. 12). Sind aber der Hämoglobinlösung Salze beigemischt so ist der Kurvenlauf ein anderer und je nach Salzart und Salzkonzentration verschieden. Wie das zu erklären ist, wird später auseinandergesetzt werden. Barcroft und Camis[2]) haben nun gezeigt, daß, wenn man zu einer reinen Hämoglobinlösung dasjenige Salzgemisch hinzufügt, das nach der chemischen Analyse die Blutkörperchen einer bestimmten Tierart auszeichnet, die Sättigungskurve genau den gleichen Verlauf nimmt, den auch das Blut dieser Tierart charakterisiert. Ein und dieselbe Hämoglobinlösung gibt mit den Salzen der Hundeblutkörperchen versetzt die Sättigungskurve des Hundebluts, mit den Salzen von Menschenblutkörperchen versetzt die Sättigungskurve des Menschenbluts. Die Verschiedenheit der Sättigungskurve bei verschiedenen Tierarten rührt also nicht von Unterschieden der Hämoglobine her, sondern nur von Unterschieden der intrazellularen Salzmischung. Da nun aber durch die Messungen von Bugarszky und Liebermann und von Pauli und seinen Schülern gezeigt ist, daß Eiweißlösungen nur einen kleinen Bruchteil von Neutralsalzen zu binden vermögen, so deutet auch dies Tatsachenmaterial darauf hin, daß die Salze im Innern der Blutkörperchen größtenteils frei gelöst vorhanden sind.

Die innere Leitfähigkeit der Blutkörperchen. Es gibt schließlich aber auch einen direkten Beweis dafür, daß die Salze wesentlich frei im Innern der Zellen vorhanden sind, und nur von einem oberflächlichen Diffusionshindernis am Austritt verhindert werden, nämlich das Vorhandensein einer erheblichen „inneren Leitfähigkeit" der Zellen. Will man sich den Inhalt von Zellen für die Untersuchung zugänglich machen, so ist es nicht angängig, sich mit Preßsäften als Surrogat für die ganzen Zellen zu begnügen, weil ja jede Zertrümmerung des nor-

[1]) Siehe hierzu auch Collander, Jahrb. f. wiss. Bot. **60**, 386 (1921).

[2]) Barcroft u. Camis, Journ. of physiol. **39**, 118 (1909); siehe ferner Barcroft u. Roberts, ebenda **39**, 143 (1909), Barcroft u. Orbeli, ebenda **41**, 355 (1910).

malen Gefüges im Protoplasma chemische Veränderungen nach sich zieht (s. Kap. 12, auch S. 368); allenfalls wenn bloß ein schmaler Protoplasmamantel, wie bei manchen Pflanzenzellen, einen großen Zellsaftraum umschließt, gelangt man zu definierteren Objekten, da man dann annehmen kann, daß der Preßsaft in der Hauptsache unveränderter Inhalt der Safträume ist. Man muß also intakte Zellen verwenden; aber deren Leitfähigkeit als Maß der Dissoziation der Salze in ihrem Innern mit der gewöhnlichen Kohlrauschschen Methode (S. 56) zu messen, ist ja wiederum ausgeschlossen; denn wir sahen (S. 454) daß sich die intakten Zellen, Pflanzenzellen sowohl wie Blutkörperchen, gegen den elektrischen Strom einigermaßen wie Nichtleiter verhalten, und das können sie, selbst wenn ihr Inhalt vorzüglich leitet, falls nur die oberflächliche Plasmahaut als Isolator fungiert. Dennoch ist es möglich, die Leitfähigkeit im Innern von Zellen zu messen, ohne sie zu verletzen, wie man auch die Leitfähigkeit der Flüssigkeit in einer gläsernen Flasche messen kann, ohne sie zu öffnen. Ich habe zwei Verfahren ausprobiert:

a) Die Kapazitätsmethode. Dem Verfahren liegt folgendes Prinzip zugrunde[1]): Die Kapazität eines Kondensators vergrößert sich, wenn man in das Dieletrikum zwischen die Kondensatorplatten eine leitende Schicht einschiebt, und die Kapazitätssteigerung ist ceteris paribus um so größer, je größer das spezifische Leitvermögen der Schicht ist. Hat man also etwa ein Gefäß mit Wasser gefüllt, darin zwei einander gegenüberstehende Metallplatten, so repräsentiert dies eine gewisse, meßbare Kapazität. Taucht man nun ins Wasser zwischen den Platten ein dünnwandiges Glasrohr, etwa nach Art eines Reagensglases, welches sukzessive mit verschieden konzentrierten Salzlösungen gefüllt wird, so findet man, daß jedes Mal die Kapazität um so größer ist, je höher die spezifische Leitfähigkeit im Rohrinnern; die Kapazitätsänderung ist also ein Maß der Änderung der „inneren Leitfähigkeit“. Füllt man nun das Rohr statt mit einer der Lösungen mit Zellen, so kann man durch Vergleich der jetzt gefundenen Kapazität mit den vorher erhaltenen Werten finden, welcher Salzkonzentration die innere Leitfähigkeit der Zellen entspricht.

Die Ausführung gestaltet sich im engsten Anschluß an die Kapazitätsmessungen von Nernst[2]) so, daß eine Art Wheatstonesche Brücken-

---

1) Höber, Pflügers Arch. **133**, 237 (1910).

2) Nernst, Wiedemanns Ann. **60**, 600 (1897), auch Zeitschr. f. physik. Chem. **14**, 622 (1894); ferner: Nernst und Lerch, Ann. d. Phys. [4] **15**, 836 (1904).

kombination in Anwendung kommt (siehe Abb. 78): J ist ein Induktorium, F eine Funkenstrecke; diese betreiben einen aus der Selbstinduktion s_1 und der Kapazität C bestehenden Schwingungskreis; s_1 induziert die elektrischen Schwingungen auf die unterteilte Spule s_2, und die Schwingungen verteilen sich dann auf die Brückenzweige A und B, von denen jeder außer einem Teil der Spule eine Kapazität (c_1 und c_2) enthält. c_2 ist das beschriebene Gefäß mit seinen Elektrodenplatten und dem zwischen diese geschobenen Rohr, c_1 ist ein Wasserkondensator, dessen Kapazität dadurch variiert werden kann, daß man die obere bewegliche Elektrode gegen die untere annähert oder sie von ihr entfernt. Durch solche Verschiebungen kann man die Schwingungswiderstände in A und B so abgleichen, daß durch die Brücke, in welcher ein Nullinstrument n liegt, keine Schwingungen gehen. Jeder Elektrodenabstand in der Kapazität c_1, bei welcher das Nullinstrument in Ruhe ist, repräsentiert dann einen bestimmten Kapazitätswert für c_2. Auf Einzelheiten der Methodik kann hier nicht eingegangen werden.

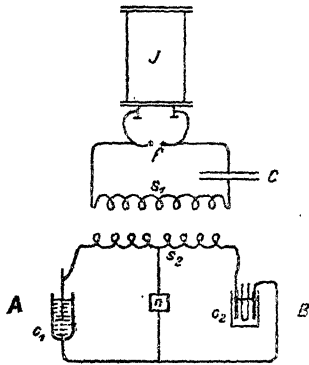



Abb. 78.

Dieses Verfahren habe ich bisher allein zur Messung der inneren Leitfähigkeit von Blutkörperchen verwendet. Die Blutkörperchen wurden zum Zweck der Messung aus defibriniertem Blut in einer Zentrifuge ausgeschleudert, dann der Körperchenbrei nochmals mit 7 %iger Rohrzuckerlösung durchzentrifugiert und schließlich möglichst frei von Lösung in das Rohr des Gefäßes c_2 gefüllt.

Man könnte nun meinen, daß man in ihrem Einfluß auf die Kapazität nicht direkt eine gewöhnliche elektrolytische Lösung mit einem Elektrolyten vergleichen kann, welcher durch zahllose dünnste dielektrische Membranen, repräsentiert in den Oberflächenhäuten der einzelnen Blutkörperchen, aufgeteilt ist, daß also damit dem Verfahren ein prinzipieller Fehler anhaftet. Tatsächlich liegt hierin keine Schwierigkeit; denn wenn man zu dem Blutkörperchenbrei, dessen innere Leitfähigkeit man gemessen hat, ein wenig Saponin zufügt, so tritt nun Hämolyse ein, aber die innere Leitfähigkeit ändert sich nicht. Wohl aber ändert sich dabei, wie man leicht nachweisen kann, die Kohlrauschsche Leitfähigkeit, sie steigt in kurzer Zeit um das Vielfache. Dies ist aber wichtig, extra zu konstatieren; denn nach Unter-

suchungen von Gürber[1]) erleiden die Blutkörperchen bei längerem Waschen mit Rohrzuckerlösung Elektrolytverluste. Auch in meinen Versuchen wird dies bis zu einem gewissen Grade geschehen sein: sicherlich aber besteht noch ein guter Teil der normalen Elektrolytimpermeabilität, welche einerseits den freien Eintritt von Ionen in die Körperchen und andererseits deren Austritt aus dem Inneren verhindert; denn sonst könnte nicht unter dem Einfluß des Saponins die Kohlrauschsche Leitfähigkeit des Blutkörperchenbreies von einem geringen Wert zu einem ziemlich hohen ansteigen.

Was die Meßergebnisse mit dieser Methode anlangt, so sind sie insofern nicht ganz befriedigend, als der Grad der Genauigkeit der Analyse kein großer ist. Aus methodischen Gründen, die hier nicht zu erörtern sind, kann man vorläufig nicht mehr sagen, als daß nach den Kapazitätsmessungen die innere Leitfähigkeit mehr derjenigen einer 0·1-norm. *KCl*-Lösung gleichkommt, als der einer 0·01-norm. Lösung. Auf alle Fälle ist danach die innere Leitfähigkeit nicht unbeträchtlich.

Es gelingt also bis zu einem gewissen Grade, den Inhalt lebender Zellen zu analysieren.

b) Die Dämpfungsmethode. Ein zweites Verfahren[2]) zur Messung der inneren Leitfähigkeit, das mehr leistet als das erste, basiert auf folgendem Experiment: *C* (Abb. 79) sei ein Kondensator, *L* eine aus wenigen Windungen bestehende Drahtspule, welche auf ein Becherglas gewickelt ist, *K* eine einzelne „Koppelungswindung", durch welche dem aus *C*, *L* und *K* bestehenden sekundären Schwingungskreis

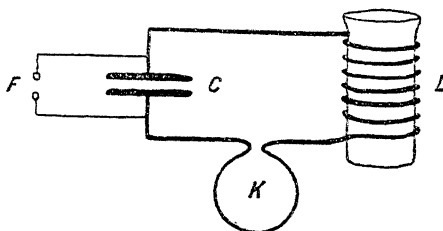



Abb. 79.

induktiv Schwingungen zugeführt werden, welche in dem aus Kapazität, Selbstinduktion und Funkenstrecke gebildeten (nicht gezeichneten) Primärkreis entstehen. Sind nun die einzelnen Bestandteile der Schwingungskreise so dimensioniert, daß die Schwingungen sehr frequent sind (bei der benutzten Anordnung etwa 10^7 pro Sekunde), so werden die Schwingungen merklich gedämpft, wenn das Becherglas in

---

[1]) Gürber, Habilitationsschrift Würzburg 1904. Siehe ferner: Calugareanu u. Henri, Compt. rend. Soc. Biol. **54,** 210 u. 356 (1902).

[2]) Höber, Pflügers Archiv **148,** 189 (1912).

der Selbstinduktion L statt mit destilliertem Wasser mit einer Elektrolytlösung gefüllt wird, und dies Maß der Dämpfung ist umso größer, je größer die Leitfähigkeit der Lösung. Den Dämpfungsbetrag kann man mit Hilfe irgendeines „Detektors“ für Schwingungen, z. B. mit Hilfe eines kleinen Funkendetektors F messen, in dem je nach der Schwingungsamplitude Funken leichter oder schwerer übergehen.

Das Becherglas mit Elektrolytlösung repräsentiert nun sozusagen eine große Zelle, das Glas bedeutet die isolierende Plasmahaut, der Elektrolyt das Plasma, und das Experiment hat gelehrt, daß an dem dämpfenden Einfluß dieses Elektrolytkerns auch nichts wesentliches geändert wird, wenn der Elektrolyt durch zahllose isolierende Häutchen weiter unterteilt wird. Denn die „innere Leitfähigkeit“ von Blutkörperchen wurde nun in folgender Weise gemessen: Das Becherglas wurde sukzessive mit Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration gefüllt und für jede Konzentration die Dämpfung bestimmt; danach wurde das Glas mit in Zuckerlösung gewaschenen Blutkörperchen gefüllt und festgestellt, daß die Dämpfung durch die Blutkörperchen der Dämpfung einer bestimmten Kochsalzlösung gleichkommt. Die innere Leitfähigkeit konnte dann der Leitfähigkeit dieser $NaCl$-Lösung gleichgesetzt werden. Denn ganz entsprechend, wie bei der vorher beschriebenen Methode, zeigte sich, daß, wenn man die zahllosen isolierenden Hüllen der Plasmahäute, welche den elektrolytischen Inhalt der einzelnen Blutkörperchen gegenseitig abschließen, durch Saponin auflöst, eine Änderung der Dämpfung nicht eintritt, obwohl die nach Kohlrausch gemessene Leitfähigkeit unter diesen Umständen erheblich ansteigt. Ein Beispiel mag das Verhalten illustrieren:

Blutkörperchen vom Rind, in isotonischer Traubenzuckerlösung gewaschen.

$12^h42'$	Kohlrausch-Leitf.		= 0·02 % $NaCl$	= 1200 Ohm
$12^h46'$—$12^h51'$	Innere Leitf.	= 0·4 % $NaCl$		
$12^h54'$	Kohlrausch-Leitf.		= 0·02 % $NaCl$	
$12^h55'$	Saponinzusatz			
$12^h57'$	Kohlrausch-Leitf.			= 210 Ohm
$12^h59'$—$1^h4'$	Innere Leitf.	= 0·4 % $NaCl$		
$1^h8'$	Kohlrausch-Leitf.		= 0·2 % $NaCl$	= 165 Ohm

Nach diesen Versuchen ist also die innere Leitfähigkeit der Blutkörperchen vor wie unmittelbar nach der Hämolyse gleich der Leitfähigkeit einer 0·4 %igen $NaCl$-Lösung, während die Kohlrausch-Leitfähigkeit vor der Hämolyse der einer 0·02 %igen, nach der Hämolyse der einer 0·2 %igen $NaCl$-Lösung gleichkommt.

In entsprechender Weise ergab sich aus einer größeren Zahl von

Versuchen an Blutkörperchen eine innere Leitfähigkeit gleich 0·1 bis 0·4 % $NaCl$. Diese nicht unerhebliche Schwankungsbreite der Leitfähigkeitswerte ist der Ausdruck von Mängeln der Methodik, die ganz genaue Messungen noch nicht zuließen. Aber es ist jedenfalls schon jetzt erwiesen, daß das sehr geringe Leitvermögen eines Breies von Blutkörperchen, welche durch Waschen mit isotonischer Zuckerlösung annähernd von den anhaftenden Serumelektrolyten befreit sind, nicht darauf beruhen kann, daß die Blutkörperchen, an sich gegen Stromlinien nicht isoliert, nur deshalb schlechte Leiter sind, weil sie wenig Ionen enthalten, sondern daß der Blutkörpercheninhalt recht gut leitet, nur gegenüber dem gewöhnlichen niedrigfrequenten Wechselstrom von dieser Leitfähigkeit nichts äußert, weil eben ein isolierender Abschluß nach außen vorhanden ist. Wir werden später sehen (Kap. 10), daß der Widerstand der Blutkörperchenhülle als Übergangswiderstand durch Grenzpolarisation aufzufassen ist, und daß deshalb auch die gewöhnliche Form der Leitfähigkeitsmessung an einem Brei mit Zuckerlösung gewaschener Blutkörperchen eine relativ große Leitfähigkeit zeigen muß, wenn man nur anstatt des gewöhnlichen einen hochfrequenten Wechselstrom benutzt; daß das in der Tat der Fall ist, habe ich ebenfalls schon gezeigt[1]).

Vergleicht man die für die innere Leitfähigkeit der Blutkörperchen gefundenen Werte von 0·1—0·4 % $NaCl$ mit dem Ergebnis der Aschenanalysen von Blutkörperchen, so zeigt sich, daß, so weit solche Aschenanalysen überhaupt ein Urteil zulassen, diese eine innere Leitfähigkeit von vielleicht 0·45—0·65 % $NaCl$ erwarten ließen[2]). Die obere Grenze der für die innere Leitfähigkeit gefundenen Werte kommt also beinahe an die zu erwartende Leitfähigkeit heran. Diese Schlußfolgerungen sind aber zunächst noch etwas unsicher. Als sichergestellt kann nur gelten, daß die Blutkörperchen eine recht erhebliche innere Leitfähigkeit besitzen, auch wenn die „äußere" Leitfähigkeit minimal ist, daß also freie Ionen in ihrem Innern enthalten sind, die offenbar durch ein Diffusionshindernis am Austreten aus dem Innern verhindert werden.

Noch einmal die Ionendurchlässigkeit der Blutkörperchen. Wir können die Erörterungen über die Permeabilität der roten Blutkörperchen für die anorganischen Salze aber nicht schließen, ohne nun noch auf einige Angaben zu sprechen zu kommen, welche im Widerspruch mit den früher angeführten Feststellungen und Anschauungen stehen.

---

[1]) Höber, Pflügers Archiv **150,** 15 (1913).

[2]) Siehe dazu auch S. 452.

Dazu gehört erstens die Angabe von Hamburger[1]), daß die Blutkörperchen nicht bloß für Anionen, sondern auch für Kationen durchlässig seien. Hamburger bestimmte *Na*, *K*, *Ca*, *Mg* quantitativ in Blut und Serum und fand, daß jede Änderung des Serums einen Austausch von Kationen zur Folge hat. CO_2-Einleiten verursacht *K*-Eintritt und *Na*-Austritt, Zusatz von 0·11 % *NaCl* bewirkt bei Pferdeblut *K*-Austritt und *Na*-Eintritt, bei Schweine- und Rinderblut umgekehrt *K*-Eintritt; auch Traubenzuckerzusatz oder geringfügige Verdünnung mit Wasser bewirkt solche Wanderungen. Wie weit diese reversibel sind, ist nicht untersucht. Die Inkongruenz mit dem früher Mitgeteilten ist offensichtlich.

Zweitens ist an dieser Stelle eine interessante Versuchsreihe von H. Straub und Kl. Meyer[2]) zu erwähnen. Wir sahen bei Erörterung der Puffereigenschaften des Blutes, daß seine Kohlensäurekapazität nicht der CO_2-Spannung proportional ist, daß die Kohlensäure also nicht einfach physikalisch absorbiert wird, sondern daß sie infolge der Anwesenheit der Eiweißkörper, namentlich des Hämoglobins

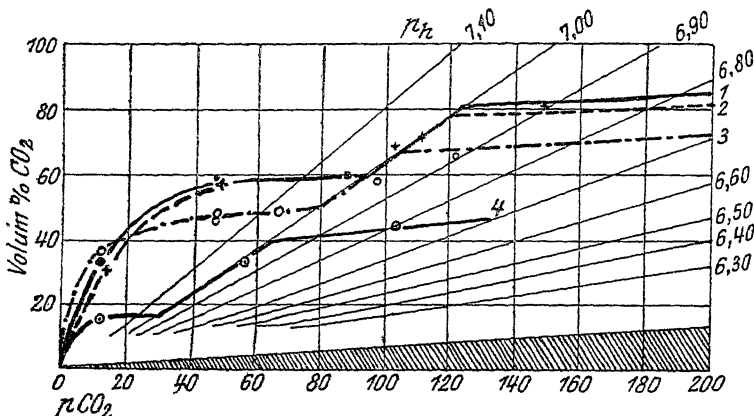



Abb. 80.

Kohlensäurebindungskurven von Hämolyseblut (nach H. Straub u. Kl. Meier).

1. Saponinhämolyse von Oxalatblut; 2. Gefrierhämolyse von Oxalatblut; 3. Ätherhämolyse von Oxalatblut; 4. Saponinhämolyse + Salzsäure.

chemisch gebunden wird. Dies kam in der Abb. 20, S. 134 nach Versuchen von Straub und Meier sehr deutlich zum Ausdruck. Der anfänglich steile Anstieg im Gebiet niedriger CO_2-Spannungen entspricht der chemischen Bindung wie in einem Puffergemisch, wobei die Kohlensäure mit schwächeren Säuren in Konkurrenz tritt; der spätere geradlinige Verlauf repräsentiert den Zustand des Systems, in dem die Pufferwirkung erschöpft ist und nur mehr soviel CO_2 eintritt, als sich physikalisch zu lösen vermag. Steigt nun die CO_2-Spannung mehr und mehr, oder besser: läßt man sie in einem Blut ansteigen, das zuvor durch Zusatz von etwas

[1]) Hamburger, Zeitschr. f. physik. Chemie **69**, 663 (1909); Hamburger u. Bubanovic, Arch. internat. de physiol. **10**, 1 (1910); Hamburger, Wiener med. Wochenschr. 1916, Nr. 14.

[2]) H. Straub u. Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. **89**, 156 (1918); **90**, 305 (1918); **98**, 205 (1919); **98**, 227 (1919); dazu auch L. Michaelis, ebenda **103**, 53 (1920).

HCl angesäuert worden ist, so ergibt sich nach Straub und Meyer, daß von einer bestimmten Spannung ab aufwärts plötzlich die Kohlensäurekapazität wieder ansteigt, daß also die Kapazitätskurve einen Knick nach oben erhält, und daß dann bei noch weiterer Spannungszunahme plötzlich ein neuer Knick in der Kurve auftritt, der abwärts gerichtet ist, und durch den die Kurve wieder in dieselbe Richtung einlenkt, die vor dem ersten Knick bestand. Dies Phänomen ist von Straub und Meier genauer untersucht worden.

Um die Bindungsverhältnisse im Versuch übersichtlicher zu gestalten, zerstörten sie zunächst die Blutkörperchen durch Hämolyse mit Saponin, mit Äther oder durch Gefrierenlassen. Die Aufnahme der Kohlensäurekapazitätskurven ergab alsdann einen Verlauf, wie er in Abb. 80 dargestellt ist. Wie beim Blut (s. Abb. 20, S. 134) steigen die Kurven also anfänglich steil an und wenden dann in eine Gerade um, die der Geraden der physikalischen CO_2-Absorption am unteren Rand der Abbildung parallel läuft. Dies Umwenden findet je nach der Pufferung des Blutes früher oder später statt, früh z. B. da, wo die Puffersubstanzen durch HCl-Zusatz

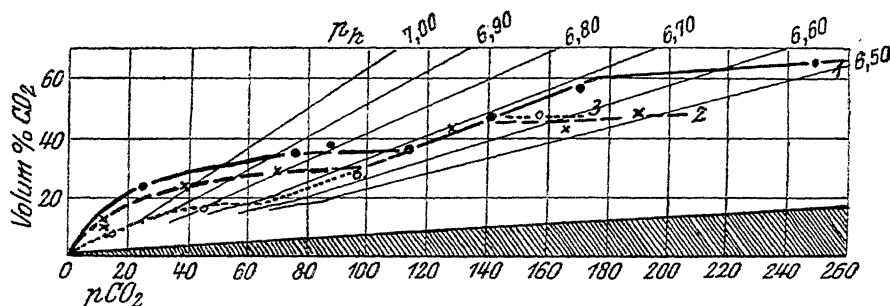



Abb. 81.
Kohlensäurebindungskurven von Blutkörperchen in $NaCl$-Lösung (nach H. Straub u. Kl. Meier.

1. in 0·125 n.-$NaCl$ + 0·03 n.-$NaHCO_3$; 2. in 0·14 n.-$NaCl$ + 0·015 n.-$NaHCO_3$; 3. in 0·155 $NaCl$.

künstlich großenteils ausgeschaltet sind, wie in dem der Kurve 4 entsprechenden Versuch. Es zeigt sich nun, daß jedes Mal, sobald durch Steigerung der CO_2-Spannung die $H^\bullet$-Konzentration auf 10^{-7} gestiegen ist, die Kapazitätskurve sich aufwärts wendet und entlang der Geraden $p_h = 7$ weiterläuft; die CO_2-Bindung nimmt also plötzlich zu und behält diese Steigerung bei, bis pro Mol Hämoglobin ein Mol CO_2 aufgenommen ist; dann schwenkt die Kurve abermals plötzlich in die frühere Verlaufsrichtung ein. Der erste Knick bedeutet somit nach Straub und Meier, daß das Hämoglobin sich wie eine stärkere Säure verhält, die zunächst gar nicht in Reaktion tritt, sondern ähnlich wie ein Indikator erst auf eine $H^\bullet$-Konzentration von bestimmter Höhe, nämlich $p_h = 7$ anspricht. Diese Auffassung wird dadurch gestützt, daß der Knick in der CO_2-Kapazitätskurve des hämoglobinfreien Serums nicht vorkommt.

Straub und Meier haben dann weiter das Verhalten der intakten Blutkörperchen untersucht, die in $NaCl$-Lösung suspendiert sind; dabei fanden sie Kurvenformen, wie sie in Abb. 81 dargestellt sind. Die Kurven verlaufen zunächst erheblich flacher entsprechend einer geringeren Pufferung und knicken dann wiederum plötzlich nach aufwärts ab, aber diesmal in jedem Versuch erst bei $p_h = 6{\cdot}67$, um

dann wieder ein so langes Stück steiler zu verlaufen, wie es der Aufnahme von 1 Mol CO_2 pro 1 Mol Hämoglobin entspricht. Dies bedeutet nun nach Straub und Meier folgendes: während das freie Hämoglobin bei $p_h = 7$ in CO_2-Hämoglobin „umschlägt“, setzt dem Umschlag des Hämoglobins innerhalb der Blutkörperchen die Plasmahaut einen Widerstand entgegen, der erst durch eine höhere $H^{\cdot}$-Konzentration überwunden wird, und im Zusammenhang mit anderen später (Kap. 9) zu erörternden Versuchen nehmen sie an, daß bei $p_h = 6{\cdot}67$ der isoelektrische Punkt der die Plasmahaut formierenden Kolloide erreicht wird, daß diese dann ausflocken, und daß infolgedessen eine bis dahin bestehende Impermeabilität für Ionen aufgehoben wird. Jetzt erst können also die Ionen der Außenlösung $H^{\cdot}$, HCO_3' und Cl' zum Hämoglobin vordringen und sich mit ihm verbinden.

Diese Auffassung steht mit früher Erörtertem in mehrfacher Hinsicht in Widerspruch: als Hauptpuffer des Blutes wurde früher (s. S. 137) das Hämoglobin hingestellt, Straub und Meier lehren jedoch, daß in dem Gebiet von CO_2-Spannungen, in dem das Blut vor allem seine Pufferwirkung äußert, und das durch den geschwungenen Anfangsteil der CO_2-Kapazitätskurve dargestellt ist, das Hämoglobin durch die impermeable Plasmahaut der Einwirkung auf die Kohlensäure entzogen ist. Ist das richtig, dann wäre also die Pufferwirkung im hämolysierten Blut auf die übrigen Eiweißkörper, in der von Straub und Meier untersuchten Blutkörperchen-Kochsalz-Suspension aber auf die Plasmahäute zu beziehen. In der Tat machen Straub und Meier die Annahme, daß die Pufferung bei niedrigen CO_2-Spannungen durch Adsorption der Ionen an die Oberfläche der Blutkörperchen besorgt wird, und deuten den anfänglichen Kurvenverlauf als Adsorptionskurve. Dann wäre also der Anionenaustausch, der uns früher (s. S. 443 ff.) eingehend beschäftigte, nicht ein Austausch zwischen Blutkörpercheninnerm und Außenflüssigkeit, sondern eine Austauschadsorption (s. S. 173), wie sie sich bei einem Kolloidelektrolyten als disperser Phase abspielen kann (siehe dazu S. 216 und S. 451). Auch der Anionenaustausch in Abwesenheit von CO_2 (s. S. 447) müßte sich an der Blutkörperchenoberfläche vollziehen. Ob diese Auffassung das Richtige trifft, müssen weitere Untersuchungen lehren; jedenfalls müßte die Anionenaufnahme bei $p_h = 6{\cdot}67$ sprunghaft in die Höhe gehen. Ferner bleibt fraglich, ob sich die früher beschriebenen Unterschiede in der Geschwindigkeit des Anionenaustausches (s. S. 448), die Impermeabilität für schwer diffusible Farbstoffanionen (s. S. 451) ebenso wie die Änderungen des Blutkörperchenvolumens je nach Suspension in Lösungen von Ionen mit verschiedener Wertigkeit (s. S. 449) mit dieser Auffassung vereinbaren lassen. Es sei aber daran erinnert, daß man auch der großen Schwierigkeiten in der Deutung der Traubenzuckeraufnahme bei den menschlichen Blutkörperchen durch eine Adsorptionshypothese Herr zu werden versucht (s. S. 442).

Die Permeabilität der Muskeln. Zur Untersuchung der Permeabilität der quergestreiften Muskeln haben bisher im wesentlichen Skelettmuskeln vom Frosch, insbesondere Sartorien, gedient. Die Permeabilität für organische Verbindungen wurden von Overton[1]) nach der S. 410 beschriebenen Wägemethode untersucht. Die Art der Ergebnisse mag durch einige Beispiele veranschaulicht werden:

---

[1]) Overton, Pflügers Archiv **92**, 115 (1902).

Ein Sartorius, welcher während eines mehrstündigen Aufenthaltes in einer 0·7 %igen *NaCl*-Lösung sein Gewicht nicht verändert hat, vermindert dieses Gewicht auch keinen Moment, wenn man ihn in eine Lösung von 0·7 % *NaCl* + 5 % Methylalkohol einlegt, obgleich diese Lösung mit ungefähr 5·2 % *NaCl* isotonisch ist. Die Erklärung dafür ist, daß der Alkohol so gut wie momentan in die Muskelfasern eindringt.

2. Ein Sartorius, welcher in eine Lösung von 0·5 % *NaCl* + 3 % Methylalkohol eingelegt wird, deren osmotischer Druck ungefähr dem einer 3·6 %igen *NaCl*-Lösung gleichkommt, nimmt an Gewicht ebenso zu, wie ein Muskel in einer reinen 0·5 %igen, also schwach hypotonischen *NaCl*-Lösung und nimmt sein Ausgangsgewicht wieder an, wenn er in eine 0·7 %ige *NaCl*-Lösung versetzt wird.

3. Ein Gastrocnemius, welcher in eine Lösung von 0·35 % *NaCl* + 3 % Äthylenglykol, $CH_2OH.CH_2OH$, die mit 2 % *NaCl* isotonisch ist, eingelegt wird, nimmt zuerst einige Zeit an Gewicht ab, um dann nicht nur sein Ausgangsgewicht wieder zu erreichen, sondern darüber hinaus noch zuzunehmen. Die Erklärung ist, analog der früheren Deutung plasmolytischer Versuche (S. 407) folgende: Glykol kann als Verbindung mit mehreren Hydroxylgruppen nicht sehr rasch die Plasmahaut passieren, daher wirkt die Lösung zunächst wasserentziehend, wie wenn die Plasmahaut für ihre gelösten Bestandteile impermeabel wäre; schließlich dringt das Glyko aber doch ein, und die Lösung übt mehr und mehr den Effekt einer reinen 0·35 %igen *NaCl*-Lösung aus.

4. In einer Lösung von 0·25 % *NaCl* + 3 % Traubenzucker verliert ein Sartorius an Gewicht, weil sie mit einer 0·77 %igen, also schwach hypertonischen *NaCl* Lösung isotonisch ist. Traubenzucker dringt also nicht in die Muskelfasern ein.

Durch eine große Zahl von Bestimmungen dieser Art kam Overton zu dem Schluß, daß die Durchlässigkeit der lebenden Muskelfasern für die organischen Verbindungen nicht wesentlich von derjenigen der Pflanzenzellen abweicht. Den schon auf S. 420 vorangestellten Permeabilitätsregeln entsprechend konstatierte also Overton u. a., daß auch bei den Muskeln rasch eindringen: die einwertigen Alkohole, Halogenkohlenwasserstoffe, Äther, Ester, Urethane, Aldehyde, Ketone, Nitrile, langsamer Glykole und Säureamide, noch langsamer der dreiwertige Alkohol Glyzerin; ihm folgen Harnstoff und Thioharnstoff, sodann Erythrit, während endlich Pentite, Hexite, Hexosen, Disaccharide, Aminosäuren u. a. nicht merklich permeieren.

Den diosmotischen Untersuchungen Overtons mit Aminosäuren scheinen chemische Analysen von van Slyke und G. M. Meyer[1]) zu widersprechen: nach intravenöser Injektion eines Aminosäuregemisches aus hydrolysiertem Kasein bei Hunden findet sich ein Teil der Aminosäuren unverändert in den Muskeln. Aber ihre Konzentration übersteigt um das 5- bis 10-fache die Konzentration im Blut, was sich mit der Annahme eines einfachen diosmotischen Verhaltens nicht verträgt. Vielleicht werden also die Aminosäuren von den Muskelfasern nur oberflächlich

---

[1]) van Slyke und G. M. Meyer, Journ. of biol. chem. **16**, 197 u. 213 (1913); siehe auch Lombroso, Atti R. Acc. dei Lincei (5) **24**, 57 (1915).

adsorbiert, gerade so wie es nach den Untersuchungen von Abderhalden und Kürten für die Blutkörperchen zu gelten scheint (s. S. 414).

Beiläufig sei erwähnt, daß gelegentlich seiner Studien über das Ödem M. H. Fischer[1]) für die Gewichtsänderungen lebender Muskeln in den Lösungen der organischen Stoffe eine ganz andere Erklärung als Overton versucht hat, welche die Annahme einer mit bestimmten Eigenschaften ausgestatteten und dadurch für die Permeabilität maßgebenden Plasmahaut vollkommen entbehrlich machen soll. Nach M. H. Fischer ist nämlich der Wassergehalt einer Zelle nicht das Resultat einer bestimmten osmotischen Gleichgewichtseinstellung zwischen zwei durch eine beschränkt permeable Membran getrennten Lösungen, sondern ist Ausdruck der jeweiligen Quellbarkeit ihres Protoplasmas. Er führt dafür u. a. an, daß nach Overton in den Lösungen vieler organischer Nichtelektrolyte die Muskeln stark an Volumen zunehmen, und erklärt dies folgendermaßen: jeder ausgeschnittene Muskel produziert Säure, Säure verursacht Aufquellung der hydrophilen Kolloide (S. 255 und 261), diese kann durch Salze gehemmt werden (S. 262); eine physiologische Kochsalzlösung ist z. B. eine solche, deren Salzkonzentration gerade groß genug ist, die Säureaufquellung eines ausgeschnittenen Muskels zu hemmen; nun können im Gegensatz zu den Salzen die Nichtelektrolyte die Säurequellung nicht hindern, also ist es vollständig begreiflich, daß die Muskeln nach Overton in den Lösungen der organischen Stoffe quellen. Diese Anschauung ist abzulehnen[2]), denn es gibt ja, wie wir soeben sahen, zahlreiche organische Verbindungen, welche nicht in den Muskel diosmieren und deshalb auch in geeigneter Konzentration sein Volumen konservieren können. Wir erfuhren dies z. B. durch den eben zitierten Versuch für den Traubenzucker, und doch hemmen die Zucker die Säurequellung gerade so wenig, wie etwa Methylalkohol, in dessen Lösung der Muskel anschwillt. Hiermit wird natürlich nicht behauptet, daß das Muskelvolumen nicht auch von der in ihm entstehenden Säure abhängig ist. Diese Säurequellung wird uns später (Kap. 12) im Zusammenhang mit der Arbeitsleistung des Muskels beschäftigen.

Die Permeabilität der Muskeln für die anorganischen Salze bedarf noch sehr der Klärung. Das osmotische Verhalten der Muskeln untersuchte Overton[3]) mit der Wägemethode (S. 410) und stellte fest, daß die Froschmuskeln in einer 0·7 %igen Kochsalzlösung stundenlang ihr Ausgangsgewicht behalten, daß sie bereits merklich bei Herabsetzung der Konzentration auf 0·6 % schwellen und bei 0·9 % schrumpfen. Immerhin ändert sich infolge von Spontanzuckungen, die sich in den reinen *NaCl*-Lösungen einstellen (s. Kap. 9), der Zustand der Muskeln nach einiger Zeit so, daß irreversible Schwellungen einsetzen, welche teils auf Durchlässigwerden der Oberfläche, teils auf Quellung bezogen werden können (s. S. 389).

Bei den Kalisalzen muß man nach Overton zwei Gruppen je

---

[1]) M. H. Fischer, Das Ödem. Dresden 1910; besonders S. 164ff.

[2]) Höber, Biologisches Zentralblatt **31**, 575 (1911).

[3]) Overton, Pflügers Arch. **105**, 176 (1904).

nach ihrer Wirkung unterscheiden; zu der einen Gruppe gehören Chlorid, Bromid, Nitrat und Jodid, zu der anderen Sulfat, Phosphat, Tartrat, Äthylsulfat und Azetat. Die Salze der ersten Gruppe verursachen auch in isotonischer Konzentration ein Anschwellen des Muskels, das nach Overton im allgemeinen irreversibel ist, nach Siebeck[1]) und Meigs[2]) aber bei niederer Temperatur und wenn man die Schwellung 20—30 % nicht übersteigen läßt, durch Übertragen in Ringerlösung rückgängig gemacht werden kann. In den Lösungen der Salze der zweiten Gruppe halten die Muskeln dagegen ihr Gewicht vorzüglich konstant und bleiben tagelang am Leben. Dennoch darf man meines Erachtens Bedenken tragen, das Anschwellen bei der ersten Gruppe als Ausdruck einer gewöhnlichen Permeabilität anzusehen, nicht bloß weil wir in den Blutkörperchen ein Beispiel dafür haben, daß die tierischen Zellen für anorganische Salze im allgemeinen impermeabel sind, und in den Pflanzenzellen ein Beispiel, daß die Permeabilität mindestens sehr gering ist, und nicht bloß weil wir auch noch weiterhin Beweise dafür zu bringen haben, daß auch andere tierische Zellen für die anorganischen Salze undurchlässig sind. Sondern die Verteilung der Salze auf die zwei Gruppen (siehe dazu auch Kap. 9) erinnert so sehr an die gleiche Gruppierung bei ihrem Einfluß auf die Quellung (s. S. 267), daß man versucht ist, auch hier eine Wirkung auf irgendwelche quellbare Strukturen im Muskelinterstitium anzunehmen.

Ähnlich wie die Kalisalze verhalten sich nach Overton auch die Rubidiumsalze; geringere Schwellung verursacht Caesiumchlorid. In der isotonischen Lösung von Kalziumchlorid schrumpft der Muskel nach kürzerer Zeit irreversibel, in einem Gemisch von 0·5 % $NaCl$ + 0·2 % $CaCl_2$ behält er dagegen für längere Zeit sein normales Gewicht, sein normales Aussehen und normale Erregbarkeit; Overton nimmt deswegen an, daß er bei geringen Konzentrationen für $CaCl_2$ undurchlässig ist.

Mit chemischen Methoden ist die Permeabilität der Muskeln bisher fast nur so untersucht worden, daß man die Exosmose von Salzen prüfte. Nach J. Katz[3]) enthalten 1000 g Froschmuskeln 3·08 g K, 0·55 g Na, 0·157 g Ca und 0·235 g Mg. Unter den Metallen überwiegt also bei weitem K; im Serum herrscht bekanntlich umgekehrt Na vor.

---

[1]) Siebeck, Pflügers Arch. **150,** 316 (1913).

[2]) Meigs, Journ. of exper. Zool. **13,** 520 (1920); Meigs u. Atwood, Amer. Journ. of physiol. **40,** 36 (1916).

[3]) J. Katz, Pflügers Arch. **63,** 1 (1896).

Ähnlich liegen die Verhältnisse für Phosphorsäure und Chlor. Urano[1]) untersuchte nun an Sartorien, inwieweit sich die Alkalien durch isotonische Rohrzuckerlösung auslaugen lassen. Es ergab sich, daß innerhalb einiger Stunden die Muskeln relativ weit mehr *Na* abgeben als *K*; der Preßsaft der ausgelaugten Muskeln enthält nur den 50.—70. Teil an *Na*, dagegen noch ungefähr die Hälfte an *K* (und Phosphorsäure) im Vergleich mit dem Preßsaft der frischen Muskeln. *Na* ist demnach offenbar freier beweglich als *K*, und Urano äußerte die Vermutung, daß das *Na* vielleicht überhaupt nur der Gewebsflüssigkeit zwischen den Muskelfasern und nicht der kontraktilen Substanz selber angehöre. Fahr[2]) setzte die Versuche von Urano fort; er präparierte die Sartorien mit ganz besonderer Sorgfalt und fand bei der Analyse der Asche der Muskeln, daß sie nach einer 6-stündigen Auslaugung mit Rohrzuckerlösung sogar nur 6 % des gesamten *K*, dagegen 90 % *Na* eingebüßt hatten. Man könnte daraus zunächst schließen wollen, daß die Muskeln für *K* undurchlässig, für *Na* durchlässig seien; dann wäre aber nicht zu verstehen, woher die Muskeln ursprünglich so viel mehr *K* enthalten sollten als *Na*, da dies letztere im Serum so stark prävaliert. Wohl aber werden die Befunde erklärlich, wenn man unter Würdigung der Tatsache, daß die Sartorien nur zu etwa $^4/_5$ aus Muskeln, zu $^1/_5$ aus Zwischengewebe bestehen, annimmt, daß alles *Na* in der Lymphe des Zwischengewebes enthalten ist und so mit der umgebenden Lösung in freien Diffusionsaustausch treten kann, während das *K* in den Muskelfasern festgelegt ist. Es bliebe dann nur noch zu überlegen, ob wir mit einer diffusibeln *K*-Eiweißverbindung rechnen sollen, — wieviel dafür oder dagegen spricht, ist S. 456ff. schon erörtert — oder ob wir besser eine Impermeabilität für ein im Innern frei vorhandenes an sich diffusibles *K*-Salz annehmen. Vielleicht ist beides in Betracht zu ziehen, wenn man die wenigen Erfahrungen über die innere Leitfähigkeit der Muskeln berücksichtigt.

Zur Messung der inneren Leitfähigkeit ist die vorher beschriebene Dämpfungsmethode (s. S. 463) so modifiziert worden[3]), daß die Messung mit relativ kleinen Quantitäten Muskulatur (7·5—18 ccm) durchgeführt werden konnte. Die Muskeln wurden zur Entfernung der Serumelektrolyte, entsprechend den Erfahrungen von Urano und Fahr, 5—6 Stunden lang mit Rohrzuckerlösung ausgelaugt. Der ge-

---

[1]) Urano (unter v. Frey), Zeitschr. f. Biol. **50**, 212 (1908) u. **51**, 483 (1908).
[2]) Fahr (unter v. Frey), ebenda **52**, 72 (1908).
[3]) Höber, Pflügers Archiv **150**, 15 (1913).

messene Wert wurde dann unter der Voraussetzung, daß nur $^3/_4$ bis $^4/_5$ des Muskelvolumens kontraktile Muskelmasse ist, und unter Berücksichtigung des mit Zuckerlösung erfüllten „toten Raums“ zwischen den einzelnen Muskeln, mit denen der Dämpfungstrog vollgestopft war, korrigiert. So ergab sich bei einer Kohlrausch-Leitfähigkeit gleich 0·02—0·04 % *NaCl* eine innere Leitfähigkeit gleich 0·1—0·2 % *NaCl*, während nach den Aschenanalysen eine Leitfähigkeit von etwa 0·58 bis 0·64 % zu erwarten gewesen wäre. Die Messungen sind nun freilich noch mit mancherlei Fehlerquellen behaftet; immerhin wird man vorläufig den Schluß ziehen können, daß in den Muskeln neben einem freien Anteil doch wohl auch ein größerer Teil der Salze in nicht dissoziierter Form sein dürfte.

Fahr fand, wie wir sahen, bei vorsichtigster Auslaugung der Froschmuskeln mit isotonischer Rohrzuckerlösung in 6 Stunden einen Verlust von etwa 6 % des gesamten *K*. Nach Embden und E. Adler[1]) verlieren die Muskeln unter den gleichen Bedingungen auch kleine Mengen Phosphat. Doch ist dies nach Embden und Adler nicht die Folge einer Schädigung der Muskeln im gewöhnlichen Sinn, sondern die Folge einer reversibeln Permeabilitätssteigerung, die mit der Permeabilitätssteigerung in Parallele gebracht wird, welche, wie wir noch (S. 536) sehen werden, den Erregungsvorgang begleitet, und welche sich nach Embden und Adler ebenfalls in Phosphatexosmose äußert. Jedenfalls verschwindet der Phosphataustritt wieder, wenn man die Muskeln aus der Rohrzuckerlösung in Ringerlösung zurücküberträgt.

Die reversible Permeabilitätssteigerung infolge der Rohrzuckerwaschung äußert sich nach H. Vogel[2]) aber noch in anderer Weise. Es ist lange bekannt, daß Kalisalze die Muskeln rasch lähmen (s. Kap. 9). Bewirkt man dies mit einer isotonischen *KCl*-Lösung, so könnte man die Lähmung vielleicht auf die darin einsetzende Schwellung beziehen und als Strukturschädigung deuten; aber sie erfolgt auch schon, wenn man den *KCl*-Gehalt der Ringerlösung von 0·03 auf 0·075 % steigert, und sie erfolgt ferner in isotonischer K_2SO_4-Lösung, von der wir hörten, daß sie das Gewicht der Muskeln lange Zeit vollkommen konserviert, und es sei hier hinzugefügt, daß, wenn man die Muskeln nach tagelangem Aufenthalt in der K_2SO_4-Lösung in Ringerlösung zurückbringt, sie ihre Erregbarkeit wiedergewinnen. H. Vogel hat nun gefunden, daß die Kalilähmung rascher zustandekommt, wenn man die Muskeln

---

[1]) Embden u. E. Adler, Zeitschr. physiolog. Chem. **118**, 1 (1922).

[2]) H. Vogel (unter Embden), ebenda **118**, 50 (1922).

kurze Zeit mit Rohrzuckerlösung vorbehandelt hat, und er sieht darin einen weiteren Beweis der Permeabilitätssteigerung durch Rohrzucker; das K lähme rascher, weil es rascher eindringen könne. Man wird zunächst einwenden, daß sich einfach zwei lähmende Einflüsse addieren, da man seit Overton[1]) weiß, daß auch reine isotonische Rohrzuckerlösung die Erregbarkeit des Muskels reversibel aufhebt (genaueres darüber s. Kap. 9). Aber H. Vogel zeigt, daß durch Rohrzuckervorbehandlung nicht bloß die Vergiftung mit K beschleunigt wird, sondern ebenso auch die Entgiftung; bringt man z. B. einen K_2SO_4-gelähmten Gastrocnemius in Ringerlösung und den zugehörigen zweiten ebenfalls gelähmten Gastrocnemius zur selben Zeit für 20 Minuten in isotonische Rohrzuckerlösung mit dem gleichen Gehalt an KCl (0·03 %), $CaCl_2$ (0·03 %) und $NaHCO_3$ (0·02 %) wie die Ringerlösung und danach erst in Ringerlösung, so zeigt sich, daß Muskel 1 erst nach 45 Minuten seine Erregbarkeit zurückgewinnt, Muskel 2 schon 10 Minuten nach Herausnahme aus der Rohrzuckerlösung, also 30 Minuten nach Beendigung der K_2SO_4-Einwirkung.

Es ergibt sich also aufs deutlichste, daß sowohl Wirkung wie Beseitigung der Wirkung des $K^{\cdot}$ durch Rohrzucker beschleunigt wird. Ob damit aber eine Permeabilitätssteigerung durch den Rohrzucker bewiesen wird, und ferner ob man danach annehmen muß, daß $K^{\cdot}$ lähme den Muskel, indem es in ihn eindringe, erscheint mir fraglich. Denn es ist unzweifelhaft, daß die Muskeln in isotonischer K_2SO_4-Lösung tagelang ihr normales Volumen behalten und während der ganzen Zeit gelähmt sind; also kann das Salz nicht eindringen, oder es können, falls ihre Oberfläche für $K^{\cdot}$ durchlässig, für SO_4'' undurchlässig ist, doch wegen des sich entwickelnden elektrostatischen Zuges höchstens Spuren von $K^{\cdot}$ eindringen, die für eine Lähmung von innen nicht verantwortlich gemacht werden können. Die $K^{\cdot}$-Lähmung kann also nur durch Veränderung der Oberfläche zustandekommen, und die Rohrzuckerwirkung muß sich auch auf diese Oberfläche beziehen. Es wird dann aber auch fraglich, ob die reversible Permeabilitätssteigerung in Rohrzuckerlösung etwas mit der Lähmung des Muskels zu tun hat. Overton (l. c.) machte sich eine andere Vorstellung von der Wirkung der reinen Rohrzuckerlösung. Er fand, daß erstens die reine Rohrzuckerlösung in ihrem reversibel lähmenden Einfluß durch die Lösung eines beliebigen nicht eindringenden Nichtleiters (s. S. 469) ersetzt werden kann, z. B. durch Milchzucker, Traubenzucker, Mannit, Alanin,

---

[1]) Overton, Pflügers Arch. **92**, 346 (1902).

Taurin, Asparagin, und daß zweitens die Wiederkehr der Erregbarkeit davon abhängt, daß der Nichtleiterlösung *Na*-Ionen in einer Mindestmenge zugesetzt werden. Von *NaCl* genügen 0·06—0·08%, das *NaCl* kann aber durch beliebige andere neutrale *Na*-Salze [Br', NO_3', SO_4'', HPO_4'', HCO_3', ClO_3', CH_3COO', C_6H_5COO', $Fe(CN)_6'''$, $Fe(CN)_6''''$] vertreten werden. Einen Ersatz für $Na^{\cdot}$ bietet allein noch $Li^{\cdot}$. Overton erblickt daraufhin die eigentliche Ursache der Rohrzuckerlähmung in dem Mangel an $Na^{\cdot}$, das irgendwie für die Erregung des Muskels notwendig sei; die Rohrzuckerlösung hält er für indifferent, weil die Muskeln darin viele Stunden liegen können, ohne nennenswert an Gewicht zu gewinnen, und bei Zusatz von *NaCl* wieder funktionstüchtig werden. Die Permeabilitätssteigerung in Rohrzuckerlösung ist also auf alle Fälle nur sehr geringfügig.

Übrigens wird noch von H. Vogel hervorgehoben, daß die Rohrzuckerlähmung und *K*-Lähmung darin wesensverschieden seien, daß Rohrzucker die Permeabilität für Phosphorsäure reversibel steigere, während *K*-Salze sie gerade umgekehrt herabsetzen. Daß die beiden Lähmungen auch in anderer Hinsicht ganz verschieden sind, wird später (Kap. 9) gezeigt werden.

Vollkommen abweichend von den quergestreiften Muskeln verhalten sich die glatten Muskeln. Zum Studium ihrer osmotischen Eigenschaften verwendete Meigs[1]) den aufgeschnittenen Magen vom Frosch, dessen Muskulatur er durch Abziehen der Schleimhaut freilegte; etwa 85 Volumprozent des Präparates bestehen dann aus den Muskelfasern. Legt man nun solche Magenstücke in verschiedene Lösungen, so zeigt sich, daß es für die Einstellung eines Wassergleichgewichts auf das osmotiche Gefälle zwischen Objekt und Medium hier fast gar nicht ankommt. So steigt in Ringerlösung das Gewicht fast gerade so, wie in halbkonzentrierter Ringerlösung, in isotonischer Kochsalzlösung nimmt das Gewicht anfänglich stark zu, noch viel mehr in entsprechender Rohrzucker-, Traubenzucker- oder Alaninlösung, in Kaliumchlorid nimmt es ab. Der Gewichtszunahme geht im allgemeinen eine Verlängerung, der Gewichtsabnahme eine Verkürzung parallel. Auch normalerweise soll nach Meigs bei glatten Muskeln der Verkürzungsprozeß in Wasserabgabe und der Expansionsprozeß in Wasseraufnahme bestehen, und als physikochemische Grundlage dafür wird Entquellung und Quellung der Kolloide der glatten Muskelfasern angenommen; entquellendes Agens der physiologischen Verkürzung sei Milchsäure (siehe hierzu Kap. 12). Hierfür wird u. a. von Meigs angeführt, daß die Gewichtsänderungen, welche das Muskelpräparat in den verschiedenen Lösungen erleidet, ungefähr den Gewichtsänderungen bei Froschsehnen unter den gleichen Bedingungen parallel gehen. Dieser ganzen Anschauung über den Kontraktionsvorgang bei den glatten Muskeln entspricht auch, daß keinerlei Anhaltspunkte für das Bestehen irgendwelcher Diffusionshindernisse in Gestalt von beschränkt permeablen Plasmahäuten aus chemischen Analysen herzuleiten sind. Meigs fand

[1]) Eduard B. Meigs, Journ. of experim. Zoology **13**, 497 (1912).

z. B., daß die glatten Muskeln in Rohrzuckerlösung mehr *Na* abgeben, als aus den 15 Volumprozent Bindegewebsspalten, die in seinem Präparat enthalten waren, unter der Voraussetzung, daß Gewebswasser und Serum gleich viel *Na* enthalten, abgegeben werden könnten, so daß er zu dem Schluß kommt, daß das von vornherein in den Muskelfasern enthaltene *Na* einfach herausdiffundiere; er fand ferner, daß nach Aufenthalt in isotonischer Rohrzuckerlösung der Gehalt an Trockensubstanz so zunimmt, daß Rohrzucker in den Muskel eingetreten sein müsse, u. a. Kurz die glatten Muskeln weichen von den bisher betrachteten Typen von Zellen, wenigstens in den osmotischen Eigenschaften, total ab, sie sind nach Meigs kaum mehr als kolloide Fasern, in denen irgendwie die Bedingungen, auf einen Reiz hin Milchsäure zu produzieren, gewährleistet sind.

Ähnlich verhält sich nach Meigs[1]) auch der Adduktor der Muschel Venus mercenaria. Auch hier mangelt beim ausgeschnittenen Muskel anscheinend jedes Hindernis für die Diffusion der kristalloiden Bestandteile des Muskelinnern und der umgebenden Lösung. In meerwasser-isotonischer Ringerlösung entweichen z. B. innerhalb 40 St. 86% *Na*, 75% *K* und 100% *Cl* aus dem Muskel, zugleich nimmt er um 60% an Gewicht durch Aufnahme von Wasser und Rohrzucker zu; trotzdem bleibt seine Erregbarkeit vollkommen erhalten.

Die Permeabilität des Darms und der Nieren. Über die Permeabilität des Darms bzw. des Darmepithels kann man dadurch Aufschluß erhalten, daß man die Geschwindigkeit der Resorption untereinander isotonischer Lösungen vergleicht. Wenn wir nämlich die Darmwand zunächst einmal als eine einfache Diffusionsmembran auffassen, was sie sicherlich nicht ist (siehe Kap. 11), so werden wir zu erwarten haben, daß von gelösten körperfremden Stoffen die, welche die den Darm auskleidenden Zellen leicht durchdringen, auch leicht aus dem Darminnern in das Blut oder das Gewebswasser übertreten werden, während die in der gleichen Konzentration vorhandenen Stoffe, für welche die Zellen impermeabel sind, trotz der Gleichheit der Konzentrationsgefälle vom Darminnern ins Blut und Gewebswasser hinein, erheblich langsamer aus dem Darm verschwinden müssen. Wir haben nun früher gesehen, daß von den mehrwertigen Alkoholen die Hexite in Pflanzenzellen, Blutkörperchen und quergestreifte Muskeln nicht permeieren, der vierwertige Erythrit langsam, das Glyzerin rascher und Äthylalkohol sehr rasch eindringt. Die Resorptionsgeschwindigkeit sollte sich danach, wenn die Verhältnisse beim Darmepithel ähnlich liegen, in derselben Reihenfolge abstufen, was auch tatsächlich der Fall ist. Äthylalkohol wird z. B. weit rascher resorbiert, als Kochsalz aus einer isotonischen Lösung[2]), Glyzerin rascher als Erythrit und Eythrit rascher als Mannit[3]). Jedoch werden bei der Untersuchung

---

[1]) Meigs, Journ. of biol. chem. **17,** 81 (1914) u. **22,** 493 (1915).
[2]) Höber, Pflügers Archiv **74,** 246 (1899).
[3]) Katzenellenbogen (unter Höber), ebenda **114,** 522 (1906).

vieler Stoffe in blutisotonischer Lösung die Verhältnisse hier dadurch kompliziert, daß die Darmmembran, die eben nicht bloß Diffusionsmembran ist, sondern sich aus aktiven Zellen aufbaut, in ihrer Aktivität durch die gelösten Stoffe, welche z. T. narkotische Wirkungen entfalten, gestört wird. Wir werden dies später genauer zu erörtern haben. Jedenfalls existieren bisher keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß sich die Durchlässigkeit der Darmzellen für das Gros der organischen und anorganischen Verbindungen irgendwie deutlich von der der Pflanzenzellen, Blutkörperchen und quergestreiften Muskeln unterscheidet.

Beiläufig kann auch erwähnt werden, daß auch das die Bauchhöhle auskleidende Epithel offenbar den verbreitetsten Typus der Permeabilität aufweist. Aus Versuchen von M. H. Fischer[1]) entnehme ich, daß vom Peritoneum des Meerschweinchens aus äquimolarer Lösung sehr rasch Methyl- und Äthylalkohol resorbiert werden, langsamer Glyzerin und Harnstoff, noch langsamer Trauben- und Rohrzucker.

Die Permeabilität der Nieren ist von Siebeck[2]) mit der Wägemethode untersucht worden; ausgeschnittene Froschnieren wurden in Lösungen gelegt und die Gewichtsänderungen verzeichnet. Bedenkt man, daß die Nierenepithelien in ganz anderem Maß als etwa Blutkörperchen und ruhende Muskeln Orte eines kontinuierlichen Stoffaustausches sind, auf Grund einer Tätigkeit, deren Resultat, wie lange bekannt ist und wie wir später auch noch erörtern werden (Kap. 11), das Gegenteil osmotischer Ausgleichsvorgänge ist, so wird man von vornherein nicht die Erwartung hegen können, hier auf einfache osmotische Wasserverschiebungen zu stoßen. Und so sind denn auch die Ergebnisse von Siebeck größtenteils kompliziert und nur schwer zu deuten. Er fand, daß die ausgeschnittene Niere außer in Ringerlösung auch in den isotonischen Lösungen von $NaCl$, $LiCl$, $NaBr$, $LiBr$, Rohrzucker ihr Gewicht längere Zeit bewahrt, daß es in $NaNO_3$ und Na_2HPO_4 anfangs sinkt, dann steigt, ungefähr ebenso in KNO_3 und K_2HPO_4, daß es in Na_2SO_4 und K_2SO_4 etwas sinkt und dann konstant wird, und daß es in KBr von vornherein langsam steigt u. a. Nur ein Ergebnis wird von Siebeck als ganz eklatant hingestellt, und das ist die starke und reversible Gewichtszunahme in isotonischer KCl-Lösung. Diese Schwellung beträgt nach 12 Stunden etwa 100%

[1]) M. H. Fischer, The Lancet-Clinic 1912.

[2]) Siebeck, Pflügers Arch. **148**, 443 (1912).

und geht dann nach Übertragung in Ringerlösung noch wieder ganz zurück. Daß die Niere unter dieser Behandlung aber nicht wesentlich gelitten hat, erschließt Siebeck außer aus der Reversion der Gewichtsänderung daraus, daß die Niere nunmehr bei Übertragen in eine hypotonische Lösung noch gerade so mit erneuter Schwellung reagiert, wie eine frische Niere, daß der Sauerstoffverbrauch, der in der *KCl*-Lösung um 20—30% gesunken war, in Ringerlösung zur Norm zurückkehrt, und daß Nieren, die gefroren und dann aufgetaut und so sicher getötet wurden, in der *KCl*-Lösung wie in einer hypotonischen Lösung gleich wenig schwollen. Da ferner Siebeck durch Analyse feststellte, daß außer dem Wassergehalt auch der Kaligehalt der in der *KCl*-Lösung liegenden Niere in einem Maße zunimmt, als würde die isotonische *KCl*-Lösung von der Niere absorbiert, so kommt er zu dem Schluß, daß die lebenden Nierenzellen für Kaliumchlorid eine besondere Durchlässigkeit aufweisen.

Die Permeabilität der Zellen einiger Wassertiere. Die bisher mitgeteilten Beobachtungen über die Permeabilität der Zellen sollen schließlich noch durch einige Erfahrungen an Wassertieren ergänzt werden, um sie weiterhin bei der Beurteilung der verschiedenen Vorstellungen zu verwerten, die man sich von der Struktur und der Funktion der Plasmahaut der Zelle gebildet hat.

Die Durchlässigkeit für anorganische Salze ist von Spek[1]) bei der Rhizopode Actinosphaerium Eichhorni geprüft worden. Die Tiere wurden in einem Salzgemisch aus $NaCl$, KCl, $CaCl_2$ und $NaHCO_3$ gezüchtet; verwendet man an deren Stelle die reinen Salzlösungen, so gehen die Tiere binnen weniger Tage zu Grunde. Dabei verändert sich das Aussehen schon kurze Zeit nach der Übertragung; während das Protoplasma normalerweise klar ist, erfährt es nun eine feine gleichmäßige Trübung, welche bei durchfallendem Licht die Tiere mehr oder weniger braun erscheinen läßt. Bei Rückübertragung in die Kulturflüssigkeit kann die Trübung wieder vollständig schwinden. Diese Trübung kann auch schon eintreten, wenn man die normale Zusammensetzung der Kulturflüssigkeit durch Zusatz einer ihrer Komponenten stört. Am leichtesten erzeugt ein *KCl*-Zusatz die Trübung, weniger leicht $NaCl$ (und $LiCl$) und am wenigsten $CaCl_2$. Wenn aber in dem mit $CaCl_2$ angereicherten Medium die Tiere absterben, dann erzeugt das *Ca*-Salz eine im Verhältnis zu den übrigen Salzen besonders starke Bräunung und Trübung.

---

[1]) Spek, Acta Zoologica 1921, 153.

Diese Versuche lassen sich wohl im Anschluß an die früheren Mitteilungen über die Pflanzenzellen (s. S. 431) so deuten, daß das Actinosphaerium für eine bestimmte Salzkombination undurchlässig ist, aber pathologisch durchlässig wird, sobald ein einzelnes Salz präváliert. Dabei wird die Zelle am leichtesten permeabel für K-Salz, dann folgen in der Wirkungsstärke Na-, Li- und Ca-Salz.

Den Pflanzengeweben ähnelt in der Durchlässigkeit für anorganische Salze auch die Haut des Frosches. Osterhout[1]) übertrug auf diese seine Methode, die Durchlässigkeit von Laminaria und anderen flächig entwickelten Pflanzenteilen durch Leitfähigkeitbestimmung zu messen (s. S. 430). Er stellte fest, daß der Widerstand überlebender Froschhaut in auf Isotonie verdünntem Meerwasser oder in einem Gemisch von $NaCl$ und $CaCl_2$ einigermaßen konstant ist, daß er in reiner $NaCl$-Lösung absinkt, bis er beim Tod der Haut ein Minimum erreicht, während er in reiner $CaCl_2$-Lösung zunächst stark ansteigt und erst nachträglich und irreversibel sinkt. Die Verhältnisse liegen also ganz so wie bei der Laminaria und entsprechen ihnen auch darin, daß der Widerstand bei Zusatz von Narkotikum in kleinen Konzentrationen zunimmt, in größeren sinkt.

Mehr anhangsweise soll hier dann noch eine von Loeb studierte merkwürdige Erscheinung besprochen werden, der vielleicht eine große prinzipielle Bedeutung zukommt, nämlich die Modifikation in der Salzdurchlässigkeit, welche an der Befruchtungsmembran von Fischeiern bei der Vorbehandlung mit elektrolytfreien Flüssigkeiten zustandekommt. Wir haben früher (s. S. 473) erfahren, daß bei Froschmuskeln nach Embden die Permeabilität zunehmen soll, wenn man sie mit isotonischer Rohrzuckerlösung wäscht. Bei den Fischeiern geschieht das Gegenteil. Loeb[2]) machte seine Versuche an den befruchteten Eiern des Knochenfisches Fundulus heteroclitus, die, wie wir noch hören werden (Kap. 9), sich ebenso gut in Meerwasser wie in destilliertem Wasser zu entwickeln vermögen. Überträgt man diese Eier aus dem Meerwasser in die Lösung eines Kalisalzes, so wird nach einiger Zeit das Herz des im Ei eingeschlossenen Embryos gelähmt. Wenn man die Eier aber vorher für 24 Stunden in destilliertes Wasser oder in die isotonische Lösung eines indifferenten Nichtleiters (Rohrzucker, Traubenzucker, Harnstoff) einlegt, dann wird die Kalivergiftung stark verzögert; schlägt z. B. bei direkter Übertragung der Eier aus

[1]) Osterhout, J. of gen. physiol. **1,** 409 (1919).

[2]) J. Loeb, Journ. of biol. chem. **27,** 339, 353, 363 (1916); **28,** 175 (1916); ferner Loeb u. Cattell, ebenda **23,** 41 (1915).

dem Meerwasser in eine $m/16$ K_2SO_4-Lösung das Herz nach 1 Stunde noch bei 80% der Embryonen, nach 5 Stunden bei 45%, so bewirkt die Vorbehandlung mit Wasser, daß selbst nach 78 Stunden noch 100% der Herzen in Tätigkeit sind und die Lähmung erst noch später eintritt. Sobald man aber das Kalisalz in Meerwasser von verschiedener Verdünnung löst oder auch nur in einer einfachen an sich ziemlich unschädlichen Salzlösung ($NaCl$, $NaNO_3$), dann wird die Kaliwirkung beschleunigt und zwar mit steigender Konzentration in steigendem Maß. Loeb bezeichnet das Phänomen der Durchlässigkeitssteigerung der Eimembran als Salzeffekt.

Man kann den Versuch auch umkehren, d. h. die Herzen zuerst in KCl lähmen und die Eier dann in Wasser bzw. Nichtleiterlösung oder in Salzlösung übertragen; dann erfolgt die Entlähmung durch Herausdiffundieren des KCl sehr verschieden rasch, wie etwa folgende Tabellen lehren:

Prozent. Erholung der K-gelähmten Funduluseier

a) in Rohrzuckerlösung von verschiedener Konzentration:

	$m/1$	$m/4$	$m/8$	$m/32$	$m/128$	$m/256$	Wasser
nach 6 St.	5	15	5	0	5	5	10
„ 24 „	10	10	5	0	5	0	15
„ 48 „	10	20	5	5	5	0	10

b) in $NaCl$-Lösung von verschiedener Konzentration:

	$m/1$	$m/4$	$m/8$	$m/32$	$m/128$	$m/256$	Wasser
nach 6 St.	55	80	60	45	25	10	0
„ 24 „	100	100	100	90	25	15	5
„ 48 „				95	35	15	5
„ 72 „				95	60	15	5

In $NaCl$-Lösung nehmen also die Herzen ihren Schlag umso rascher wieder auf, je höher die Salzkonzentration; dagegen ist die Erholung in den verschiedenen Zuckerlösungen unabhängig von der Konzentration nur gering und ungefähr gleich groß wie in Wasser, und daran ändert auch die Zeit nichts. Nach Loeb erklärt sich das so, daß die lähmende KCl-Lösung selber auf die umhüllende Membran einen Salzeffekt ausübt, sodaß bei Übertragung in Wasser oder Nichtleiterlösung zuerst noch KCl herausdiffundieren kann und sich infolgedessen einige Eier erholen. Sobald aber alles KCl aus der Membran ausgelaugt ist, ist sie impermeabel geworden, und es bleibt nun bei dem einmal zustandegekommenen Erholungsgrad.

Prüft man verschiedene Salze auf ihren Salzeffekt, so ergibt sich, daß die verschiedenen Ionen verschieden stark wirken, d. h. daß sie in verschiedenen Konzentrationen angewandt werden müssen, um die gleiche Vergiftungs- oder Entgiftungsgeschwindigkeit für $K^{\cdot}$ zu erzielen. Bei den Anionen der *Na*-Salze steigt die Reihe der Wirksamkeit etwa folgendermaßen: Cl, $NO_3 < Br <$ Azetat $< HPO_4 < SO_4 <$ Zitrat. Bei den Kationen kann die Wirksamkeit nicht so gut festgestellt werden, im wesentlichen wegen ihrer spezifischen Giftigkeit. So läßt sich die Beseitigung der *K*-Lähmung durch *Rb* und *Cs* offenbar deshalb nicht beschleunigen, weil sie selber Herzgifte sind; auch die Entlähmung mit Hilfe von *Sr* und *Ba* geht nur schlecht, während sie bei der Einwirkung von *Na*, *Li*, *Mg*, *Ca* und $N(C_2H_5)_4$ deutlich ist.

Loeb wies aber den Salzeffekt nicht bloß bei der *K*-Lähmung nach, sondern auch bei der Vergiftung mit Säuren. Bei Säurezusatz koaguliert das embryonale Gewebe allmählich und wird weiß, schließlich stirbt auch das Herz. Auch diese Wirkung läßt sich durch Entfernung der Salze aus der Eimembran verzögern, freilich nur wenn man die Eier zuvor sehr lange (4 Tage) auswäscht. Das liegt vor allem daran, daß die Säure selber einen sehr starken Salzeffekt ausübt. So kommt es, daß durch die Auswaschung die Säurewirkung auch nur für kurze Zeit aufgehoben wird, nämlich so lange, bis sie selbst in die Membran vorgedrungen und ihre permeabilitätssteigernde Wirkung ausgeübt hat.

Von besonderem Interesse ist schließlich noch, daß oberhalb einer gewissen Konzentration die permeabiliätssteigernde Wirkung der Salze in eine permeabilitätsvermindernde umschlägt, wie z. B. die folgende Tabelle lehrt:

Funduluseier in verschieden konzentrierten Mischungen von (100 Mol $NaCl$ + 1·75 Mol $CaCl_2$) + $m/8$ KCl.
Proz. Eier mit schlagenden Herzen:

	$m/1$	$m/2$	$m/4$	$m/8$	$m/16$	$m/64$	$m/256$	Wasser
nach 1 Tage	100	73	74	90	95	87	85	96
2 „	100	77	38	64	85	66	85	80
3 „	100	77	9	20	40	53	85	55
4 „	100	73	0	0	25	50	80	45
5 „	100	67	0	0	20	47	70	25

Hier wird also der Synergismus von KCl und $NaCl + CaCl_2$ in einen Antagonismus umgewandelt, die reichlich (in $m/2$—$m/1$) zugesetzten Salze steigern nicht, sondern kompensieren die Giftwirkung des $K^{\cdot}$.

Gehen wir nun zu der Deutung über, die Loeb seinen Beobachtungen gegeben hat. Er nimmt an, daß die Eimembran Eiweißkörper enthält, die sich ähnlich wie Globuline verhalten. Diese koagulieren in Abwesenheit von Elektrolyt, können dann durch kleine Mengen Salz wieder in Lösung gebracht werden und werden durch große Mengen Salz abermals gefällt. Wenn solch eine Koagulation in der Eimembran eine Abdichtung hervorruft, dann sind die Beobachtungen offenbar erklärlich. Man könnte aber noch einwenden, daß dann das reine *KCl* in größerer Konzentration angewandt sich selber den Weg ins Eiinnere versperren sollte, was tatsächlich nicht geschieht, da unter allen Umständen die *K*-Vergiftung eintritt. Aber man kann mit Loeb diesem Einwurf mit dem Hinweis begegnen, daß bei Anwendung einer größeren $K^{\cdot}$-Konzentration während des anfänglichen Stadiums der Auflockerung schon so viel $K^{\cdot}$ durch die Membran hindurchtritt, daß die schließliche Abdichtung zu spät kommt.

Wir werden auf diese Untersuchungen später noch einmal zurückgreifen; denn die kombinierten Ionenwirkungen und namentlich der Ionenantagonismus gegenüber den verschiedensten Objekten mit ihren Funktionen wird uns noch viel beschäftigen, und wir werden dann auch zu prüfen haben, wie weit sich die Ionenwirkungen auf Änderungen der Permeabilität zurückführen lassen, und wie weit die hier mitgeteilte Theorie der Permeabilitätsänderung verallgemeinerungsfähig ist.

Wir kommen nun noch kurz auf die Permeabilität von Wassertieren für Säuren und Basen zu sprechen.

Wie bei manchen Experimenten an Pflanzen (s. S. 435), so hat man auch bei tierischen Objekten das Neutralrot als Indikator verwendet, um den Eintritt von Basen oder Säuren ins Innere der lebenden gefärbten Zellen zu erkennen. So wurde von Bethe[1]) angegeben, daß, wenn man Neutralrot zu Meerwasser hinzusetzt, Medusen (Rhizostoma), die darin herumschwimmen, sich mit dem Farbstoff beladen, und dabei eine orangerote Farbe annehmen. Fügt man nun zum Wasser so viel Salzsäure, daß es durch das Neutralrot kirschrot gefärbt erscheint, so ändert sich in dem Farbenton der Medusen stundenlang nichts; ja es kann sogar Säurelähmung eintreten, und doch bleibt die Orangefärbung noch längere Zeit bestehen. Erst im Tod schlägt die Farbe der Tiere in Rot um. In ganz analoger Weise kann man durch Zusatz von Natronlauge das neutralrotgefärbte Wasser gelb machen, und

---

[1]) Bethe, Pflügers Archiv **127**, 219 (1909).

kann dann konstatieren, daß die Medusen trotzdem orangefarben bleiben, auch wenn sie schon durch die Lauge gelähmt am Boden liegen. Bethe schließt mit Recht aus diesen Beobachtungen, daß die Zellen der Medusen für Salzsäure und für Natronlauge undurchlässig sind.

O. Warburg[1]) hat diese Versuche auch auf das Ammoniak ausgedeht, um eine ganz andere Frage zu entscheiden. Er hat nämlich gefunden, was schon früher (S. 153) erwähnt wurde, daß bei den befruchteten Eiern gewisser Seeigel der Sauerstoffverbrauch enorm steigt, wenn zum Meerwasser etwas Lauge hinzugefügt wird. Um nun zu entscheiden, wo der Angriffspunkt der Lauge gelegen ist, benutzte er, ähnlich wie Bethe, mit Neutralrot gefärbte Eier, und es zeigte sich, daß der Laugenzusatz die rote Eifarbe nicht verändert, woraus der Schluß zu ziehen wäre, daß die Lauge selbst gar nicht einzudringen braucht, um die Atmung so mächtig zu beeinflussen. Um dieser im ersten Moment frappierenden Konsequenz eine größere Wahrscheinlichkeit zu verleihen, war es sicherer zu stellen, daß die Farbe wirklich nur deshalb ungeändert bleibt, weil die Lauge nicht eindringt. Zu dem Zweck setzte Warburg zum Meerwasser statt der Natronlauge etwas Ammoniak zu, und zwar nur so wenig, daß der OH'-Gehalt des Wassers und auch die Oxydation im Ei viel weniger gesteigert wurden, als durch den Laugenzusatz, und doch schlug innerhalb 1 Minute die Farbe der Eier von rot in gelb um.

E. Newton Harvey[2]) hat dann diese Versuche noch weiter ausgedehnt und, wie bei seinen Experimenten an Pflanzenzellen (S. 435), eine größere Zahl von Basen in den Kreis der Untersuchungen gezogen. Als tierische Objekte wählte er Paramaecien sowie Eier von Toxopneustes und Hipponoe. Er fand z. B. für die Paramaecien in $^1/_{2560}$-norm. Lösung

	noch rot nach:	entfärbt nach:
$NaOH$	6 St.	—
KOH	6 „	—
$Ba(OH)_2$	24 „	—
$Ca(OH)_2$	6 „	—
$NH_3(CH_3)OH$	—	12 Min.
$NH(CH_3)_3OH$	—	12 „
$NH_3(C_2H_5)OH$	—	10 „
$NH_3(C_3H_7)OH$	—	8 „

[1]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **66,** 305 (1910); Biochem. Zeitschrift **29,** 414 (1910). Siehe auch J. Loeb u. Wasteneys, J. of biol. chem. **11,** 153 (1915).

[2]) E. Newton Harvey, Journ. of experiment. Zool. **10,** 507 (1911). Siehe hierzu auch Kap. 9.

Die schwachen Basen dringen danach viel rascher ein als die starken, ja die starken dringen sogar, wie Harvey ebenso wie Bethe aus seinen Versuchen folgert, nur ein, indem sie die Zelloberfläche destruieren und damit den Tod der Zelle einleiten. Denn z. B. in Natronlauge werden die Paramaecien erst gelb, nachdem jede Bewegung aufgehört hat und der Leib geschwollen ist.

Weniger deutlich unterscheiden sich in ihrer Permeierfähigkeit die schwachen und starken Säuren. Harvey[1]) untersuchte deren Verhalten an der Holothurie Stichopus ananas, bei der sich unter dem Epithel der inneren Organe Ansammlungen eines roten Pigments finden, das in Gegenwart von Säure nach orange, in Gegenwart von Lauge nach purpurrot umschlägt. Auch hier ließ sich feststellen, daß die stärkeren Säuren, wie die Mineralsäuren, Oxalsäure, Zitronensäure, Weinsäure u. a. ziemlich langsam eindringen, dagegen viele schwache Säuren rasch, allen voran Benzoesäure und Salizylsäure, auch Valeriansäure, während z. B. Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure unverhältnismäßig langsam permeieren. Wir werden auf diese Versuche später (Kap. 9) noch einmal zurückzukommen haben.

Zusammenfassung. Werfen wir nunmehr den Blick zurück auf die Gesamtheit der bis hierher angeführten Erfahrungen über die Permeabilität, so sind die verwandten Züge in der Permeabilität aller Zellen unverkennbar und rechtfertigen nachträglich die Voranstellung sogenannter Permeabilitätsregeln, wie sie zum ersten Mal von Overton gegeben worden sind (S. 420). Denn in der Tat, durchmustern wir erstlich einmal die zahlreichen Angaben über die Durchlässigkeit der Zellen oder Gewebe für die Verbindungen der organischen Chemie, so gilt für Pflanzenzellen wie für Mikroorganismen, für Blutkörperchen, wie für quergestreifte Muskeln und wohl auch für die Epithelien des Darms, daß überall deutliche Zeichen der exquisiten Durchlässigkeit für die einwertigen Alkohole, Halogenkohlenwasserstoffe, Ester, der geringeren Permeabilität für Harnstoff und Glyzerin, der noch geringeren für Zucker, Hexite, Aminosäuren u. a. vorhanden sind, so wie die Regeln von Overton es aussagen. Freilich gibt es auch Tatsachen, welche sich diesen Regeln nicht ganz einfügen, und insofern spezielle Eigentümlichkeiten einzelner Zellgattungen offenbaren; dies lehrten uns besonders die Erfahrungen an den roten Blutkörperchen (s. S. 440), nach denen die Blutkörperchen von Mensch und Affe von der Norm der Säuge-

---

[1]) Newton Harvey, Intern. Z. f. phys. chem. Biol. **1**, 463 (1915). Ferner Crozier, J. of biol. chem. **24**, 255 (1916).

tierblutkörperchen abweichen, da sie eine im Verhältnis zu diesen recht große Permeabilität für ganz bestimmte Zucker besitzen, während sie sich gegenüber zahlreichen anderen Stoffen „normal" verhalten. Betrachten wir zweitens die Erfahrungen über die Permeabilität der Zellen für Säuren und Basen, so finden wir wiederum in Übereinstimmung mit Overtons Zusammenfassungen, daß im allgemeinen die schwach dissoziierten organischen Basen leicht eindringen, während die anorganischen Basen und Säuren nicht oder mindestens schwer in die intakten Zellen hineingehen (S. 434 und 482). Endlich muß man, glaube ich, auch aus den Versuchen mit den anorganischen Salzen das Fazit ziehen, daß die Permeabilität für sie im großen und ganzen bei gesunden Zellen gering oder gleich Null ist. Dem scheinen zwar zahlreiche Versuche zu widersprechen, namentlich Versuche an Pflanzenzellen. Aber hier begegnen wir der Salzpermeabilität in der Hauptsache nur bei Verwendung reiner Alkalisalzlösungen, die bei längerem Einfluß tötlich wirken, während die Permeabilität in Mischungen von Salzen, die den natürlichen Lebensbedingungen näher kommen, mindestens sehr viel kleiner ist. Das Gleiche scheint für Mikroorganismen zu gelten. Auch bei den Blutkörperchen spricht sehr vieles für die Impermeabilität für die anorganische Salze; freilich sind die Blutkörperchen zugleich in auffallender Weise durchlässig für Anionen. Ferner besteht Impermeabilität für zahlreiche Salze auch bei den Skelettmuskeln; eine Ausnahmestellung behaupten nur die Kalium- (und Rubidium-)Halogenide; ob deren Verhalten aber wirklich als Beweis für eine bestehende Permeabilität angesehen werden muß, konnte bezweifelt werden. Ganz aus dem Rahmen der gewöhnlichen osmotischen Eigenschaften fallen nur die glatten Muskeln, die nach den Angaben von Meigs unbeschränkt durchlässig sind. Regelwidrig ist endlich die Durchlässigkeit der Froschniere für Kaliumchlorid.

Erklärungen der Permeabilität. Diese Übersicht über die wichtigsten der mitgeteilten Feststellungen lehrt also, daß, wenn das Beobachtungsmaterial auch gewiß noch große Lücken aufweist, es doch schon, eben weil die Übereinstimmung in den Permeabilitätseigenschaften der verschiedensten Zellen neben den vorhandenen Diskrepanzen nicht zu verkennen ist, verallgemeinernde Schlüsse zuläßt, und so sind denn auch mehrere Theorien der Durchlässigkeit der Zellen aufgestellt worden, welche zunächst die „Ausnahmen" vernachlässigen, um dann für sie als Einzelfälle das Auffinden besonderer Erklärungen anheimzugeben. Von diesen Theorien soll nun zunächst die Rede sein.

Wir können nach dem Gesagten von vornherein den Versuch ausschließen, die Permeabilität anf Grund von chemischen Beziehungen zwischen Protoplasmaoberfläche und den mit ihr in Berührung kommenden gelösten Stoffen zu erklären; denn es vereinen sich ja in den verschiedenen Gruppen der völligen, der relativen und der mangelnden Durchdringungsfähigkeit die heterogensten Stoffe hinsichtlich der chemischen Konstitution. So sind denn auch zur Grundlage der bisher aufgestellten Theorien ganz vorwiegend physikalische oder physikochemische Faktoren herangezogen worden.

Die Plasmahaut als Molekülsieb. Die älteste Permeabilitätshypothese kann als „Porentheorie" bezeichnet werden. Sie enthält die Vorstellung, daß die Oberflächen der Protoplasten oder die Plasmahäute sowohl als auch die semipermeablen Niederschlagsmembranen Molekülsiebe darstellen, welche kleine Moleküle durch ihre Poren hindurchlassen, große nicht; die verschiedene Permeabilität verschiedener Membranen beruhte danach auf Unterschieden in der Porenweite. M. Traube[1]) selbst, der Entdecker der Niederschlagsmembranen, hoffte mit Hilfe seiner Häute die relative Größe der Atome zu bestimmen. Diese zunächst als recht naiv anmutende und oft abgelehnte Vorstellung ist neuerdings mit Erfolg wieder zum Leben erweckt, namentlich so weit es sich um die Permeabilität von Membranen und von Zellen für Kolloide handelt (s. S. 521). Was die ersteren, die Membranen, anlangt, so ist ja durch die Ultrafilterstudien von Bechhold (siehe S. 222) gezeigt worden, daß man Membranen willkürlich eine verschiedene Durchlässigkeit für graduell in ihrer Dispersität unterschiedene Kolloide erteilen kann, und daß gewisse Membranen relativ grobdisperse Kolloide, wie z. B. die Teilchen der Metallsole, zurückhalten, wenn sie ultramikroskopisch nachweislich feiner disperse Kolloidteilchen noch durchlassen. Ferner haben aber Bigelow und Bartell[2]) gezeigt, daß die freilich nicht sehr ausgesprochenen osmotischen Eigenschaften, welche anorganische Diaphragmen auch bei Zwischenschaltung zwischen echte Lösungen äußern, von der Weite ihrer Poren abhängen. Armiert man z. B. ein Osmometer mit einer Platte aus relativ grobkörnigem Porzellan als „Membran" und füllt es mit Rohrzuckerlösung, so ändert sich das Niveau im Steigrohr nicht; nimmt man dann immer feiner gekörntes Porzellan als Membran, oder verdichtet man ein grobkörniges

[1]) M. Traube, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867, 87.

[2]) Bigelow u. Bartell, Journ. Americ. Chem. Soc. **31**, 1194 (1909); Bartell, Journ. of phys. Chem. **16**, 318 (1912). Siehe auch Bigelow, Journ. Americ. Chem. Soc. **29**, 1675 (1907).

Porzellan mehr und mehr durch Einlagerung eines Niederschlages aus Baryumsulfat, Schwefel, Kupfersulfid, so gelangt man kontinuierlich zu Membranen, welche in steigendem Maße Osmose veranlassen; schon bei einer Porenweite von ungefähr 0·9 μ beginnt die osmotische Wirksamkeit. Nach Tinker[1]) dürfte dies so zu erklären sein, daß unterhalb einer gewissen Porenweite die Pore nur noch von adsorbiertem und nicht mehr von freiem Wasser ausgefüllt ist; wofern dann aber ein Stoff negativ adsorbiert wird, — und Rohrzuckerlösung ist mindestens sehr wenig oberflächenaktiv (siehe die Tabelle S. 167), — dann wird die poröse Membran für ihn semipermeabel sein. Wenn wir nun bedenken, daß diejenigen Verbindungen, welche von der Zelle aus nur sehr langsam oder gar nicht aufgenommen werden, die Salze, Zucker, Hexite, Aminosäuren, sämtlich zu den oberflächeninaktiven zählen (s. S. 167 u. 168), und daß nach den mikroskopischen Untersuchungen von Tinker auch die Niederschlagsmembranen eine poröse Struktur haben, so scheint eine Porentheorie in der Tat ausbaufähig, zumal da, wie wir später erfahren werden (S. 532), ein offenbarer Zusammenhang zwischen Permeabilität und Adsorbierbarkeit besteht. Vorläufig fehlt es aber noch dafür an der nötigen experimentellen Basis in Form von Modellversuchen.

Die Plasmahaut als Lösungsmittel. Lhermite[2]) hat wohl zum erstenmal den Versuch gemacht, die Durchlässigkeit einer Membran für Wasser und für gelöste Stoffe auf deren Löslichkeit in der Membransubstanz zurückzuführen. Nernst[3]) haben die Physiologen sodann die fruchtbare Idee zu danken, daß die so verschiedene Permeabilität der Zellen für die verschiedenen Stoffe auf einer auswählenden Lösefähigkeit der Plasmahaut beruhen möchte. Overton[4]) entwickelte aus dieser Idee seine Lipoidtheorie, die durch ihre Vorzüge wie durch ihre Mängel so wie wenige andere Lehren anregend auf die physiologische Forschung der letzten 25 Jahre gewirkt und die bis dahin so wenig beachtete Kardinalfrage nach der Natur des Stoffaustausches bei den lebenden Zellen zu Diskussionen gestellt hat, in denen wir heute noch mitten darinnen stehen. Der Inhalt der Lipoidtheorie läßt sich kurz etwa so zusammenfasen: Die Zellen verhalten sich hinsichtlich ihrer Durchlässigkeit für gelöste Stoffe so, als ob sie von

---

[1]) Tinker, Proc. Roy. Soc. London Ser. A **92**, 357 (1916).

[2]) Lhermite, Annales chim. phys. (3) **43**, 420 (1855).

[3]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chem. **6**, 37 (1890).

[4]) Overton, Vierteljahrsschr. d. Naturforsch. Gesellsch. in Zürich **40**, 1 (1895) u. **44**, 88 (1899).

einer fettartigen, von einer „lipoiden“ Membran eingehüllt wären; „lipoidlösliche“ Stoffe dringen darum in die Zellen ein, „lipoidunlösliche“ können nicht hinein. Der Grad der Lipoidlöslichkeit bestimmt die Geschwindigkeit des Durchtritts durch die Plasmahaut. Wir wollen nun mit den Auseinandersetzungen über die Lipoidtheorie so beginnen, daß wir uns die Funktion der Plasmahaut als Lösungsmittel zunächst durch einige Modellstudien klar machen. Ein solches einfachstes Modell ist in einem Versuch von Ramsay[1]) gegeben, welcher schon (S. 19 und 184) erwähnt wurde. Man kann, wie wir sahen, eine Pfeffersche oder auch eine echte lebende Zelle durch ein Palladiumgefäß nachahmen, dessen Wand die beschränkt permeable Plasmahaut repräsentiert. Denn das Palladium ist z. B. durchlässig für Wasserstoff, undurchlässig für Stickstoff. Diese Wasserstoffpermeabilität beruht nun, wie wir gleichfalls (S. 184) sahen, wenigstens zum Teil darauf, daß der Wasserstoff sich im Palladium wie in einem flüssigen Lösungsmittel löst; es bildet sich eine „feste Lösung“.

Ein zweiter Versuch, welcher zur Erläuterung der Permeabilität organischer Häute dienen kann, stammt von Nernst[2]). Benzol in Äther gelöst und Äther als reines Lösungsmittel trennt man voneinander durch eine flüssige Membran aus Wasser, welche für Äther wegen der geringen Löslichkeit desselben durchlässig, für Benzol aber undurchlässig ist. Um der Wassermembran eine Stütze zu geben, welche der die Traubesche Membran stützenden porösen Tonzelle im Pfefferschen Versuch entspricht, lagert man sie in die kapillaren Räume einer Schweinsblase ein, d. h. man tränkt eine Schweinsblase mit Wasser, bindet sie über ein Glasrohr und armiert diese Osmometerzelle wie gewöhnlich mit einem Steigrohr. Füllt man sie dann mit einer Lösung von Benzol in Äther und setzt sie in Äther ein, so steigt das Niveau im Rohr durch Einwandern von Äther, wie in einem der üblichen osmotischen Experimente. Zu einer Anschauung von der Natur der Permeabilitätsunterschiede, die an einer als Lösungsmittel aufgefaßten Membran zu beobachten sind, gelangen wir sodann an Hand des folgenden Modells: Flusin[3]) trennte reinen Äthylalkohol mittels einer Kautschukmembran, welche für den Alkohol fast impermeabel ist, von reinem

[1]) Ramsay, Zeitsch. f. physik. Chem. **15**, 518 (1894).

[2]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chem. **6**, 37 (1890).

[3]) Flusin, Compt. rend. de l'Acad. **126**, 1497 (1898); Ann. chim. phys. (8) **13**, 480 (1908). Siehe auch: Raoult, Zeitschr. f. physik. Chemie **17**, 737 (1895) und Compt. rend. de l'Acad. **121**, 187 (1896).

Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Toluol, Äther oder einer anderen organischen Flüssigkeit, welche den Kautschuk durchdringen kann, und beobachtete die Geschwindigkeiten, mit welchen diese Flüssigkeiten durch die Kautschukmembran in den Alkohol diosmieren. Diese Geschwindigkeiten verglich er dann mit den Geschwindigkeiten, mit welchen dieselben Flüssigkeiten unter Bildung einer „festen Lösung" in Kautschuk eindringen. Flusins Versuchsdaten sind in der folgenden Tabelle niedergelegt; in ihr bedeuten die Zahlen der dritten bis fünften Kolonne die Anzahl Kubikzentimeter Flüssigkeit, welche von 100 g Kautschuk in 1, 5 und 60 Minuten absorbiert wird.

Durchtretende Flüssigkeit	Durchtrittsgeschwindigkeit	1′	5′	60′
Schwefelkohlenstoff	10·2	65	233	724
Chloroform	7·65	33	159	721
Toluol	4·00	24	116	556
Äther	4·00	19	90	320
Benzol	3·00	17	96	478
Xylol	2·65	15	95	528
Petroleum	0·45	3	10	78
Nitrobenzol	0·15	2	6	47

Es ergibt sich also, daß die verschiedenen Stoffe die Kautschukmembran mit verschiedener Geschwindigkeit passieren, und daß die Ursache dafür offenbar in der verschiedenen Geschwindigkeit zu suchen ist, mit welcher der Kautschuk die einzelnen Stoffe imbibiert, oder anders ausgedrückt: mit welcher sich die Stoffe im Kautschuk lösen. Für diese Auflösungsgeschwindigkeit kommt es dann hauptsächlich wohl auf zweierlei an, erstens auf die Diffusionsgeschwindigkeit der Stoffe innerhalb des Kautschuks und zweitens auf ihre relative Löslichkeit. Die letztere ist, wie wir sehen werden, für gewöhnlich das wichtigere; deshalb ist eine kurze Erörterung des Begriffes notwendig.

Der Verteilungssatz. Die relative Löslichkeit wird durch das Verhältnis der Konzentrationen ausgedrückt, mit denen sich ein Stoff auf zwei Lösungsmittel verteilt. Berthelot und Jungfleisch[1]) sowie Nernst[2]) haben gezeigt, daß dieses Verhältnis, der sog. Verteilungsquotient oder Teilungsfaktor, bei bestimmter Temperatur, unabhängig von der gesamten Menge gelöster Substanz, eine Konstante sein wird, wenn die Substanz in beiden Lösungsmitteln den gleichen

---

[1]) Berthelot u. Jungfleisch, Ann. chim. phys. (4) **26**, 396 u. 408 (1872).

[2]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chem. **8**, 110 (1891).

Molekularzustand hat. Letzteres trifft z. B. für Aceton, gelöst in Wasser und in Trichloräthylen zu; schüttelt man daher wechselnde Mengen des Acetons mit diesen beiden Lösungsmitteln, so ist, wie die folgende Tabelle [1]) zeist, das Verhältnis der Konzentrationen C_W und C_T für Wasser und Trichloräthylen (in Millimolen), in welchen sich das Aceton verteilt, konstant:

Verteilung von Aceton zwischen Wasser und Trichloräthylen:

C_W	C_T	$\frac{C_W}{C_T}$
0·160	0·193	1·206
0·350	0·359	1·025
0·654	0·719	1·100
0·940	1·029	1·090
1·389	1·562	1·128

Verteilt sich aber etwa ein stärkerer Elektrolyt auf Wasser und ein organisches Lösungsmittel, so ist er in beiden Lösungsmitteln in verschiedenem Molekularzustand, nämlich im Wasser, besonders bei stärkeren Verdünnungen, erheblich dissoziiert; der Verteilungssatz gilt auch jetzt, aber nur bezogen auf die undissoziierten Anteile. Dies zeigt die folgende Tabelle nach Kuriloff [2]) für die Verteilung der Pikrinsäure auf Benzol (C_B) und Wasser (C_W); ist α der Dissoziationsgrad der Pikrinsäure für ihre wässerigen Lösungen, so ist die Konzentration der undissoziierten Pikrinsäure $C_W(1-\alpha)$, der Verteilungsquotient in bezug auf die allein sich verteilende undissoziierte Pikrinsäure also $\frac{C_B}{C_W(1-\alpha)}$:

Verteilung von Pikrinsäure auf Benzol und Wasser:

C_B	C_W	$\frac{C_B}{C_W}$	α	$\frac{C_B}{C_W(1-\alpha)}$
0·01977	0·00973	2·0	0·9463	38
0·03590	0·01320	2·7	0·9353	42
0·06339	0·01963	3·2	0·9138	37
0·09401	0·02609	3·6	0·9027	38

Aus diesem Beispiel ist zu ersehen, daß die Verteilung eines Elektrolyten auf Wasser und ein organisches Lösungsmittel mit wachsender Verdünnung mehr und mehr zugunsten des Wassers erfolgen und daß

---

[1]) Nach Herz u. Rathmann, Zeitschr. f. Elektroch. **19**, 552 (1913).

[2]) Kuriloff, Zeitschr. f. physik. Chemie **25**, 419 (1898).

bei großen Verdünnungen der Elektrolyt praktisch gar nicht aus dem Wasser herausgehen wird.

Aber auch wenn es sich nicht um einen Elektrolyten handelt, sondern um einen Nichtleiter, der sich auf zwei Lösungsmittel verteilt, kommt ähnliches vor, wie die folgenden beiden Beispiele (nach Herz und Rathmann l. c.) lehren:

Verteilung von Phenol zwischen Wasser und Chloroform:

C_W	C_{Ch}	$\frac{C_{Ch}}{C_W}$	$\frac{\sqrt{C_{Ch}}}{C_W}$
0·0737	0·254	3·45	6·85
0·163	0·761	4·68	5·36
0·211	1·27	6·02	5·34
0·330	3·36	10·2	5·55
0·436	5·43	12·5	5·37

Verteilung von Phenol zwischen Wasser und Tetrachlorkohlenstoff:

C_W	C_T	$\frac{C_T}{C_W}$	$\frac{\sqrt{C_T}}{C_W}$	$\frac{\sqrt[3]{C_T}}{C_W}$
0·0605	0·0247	0·408	2·60	—
0·0976	0·0430	0·441	2·13	—
0·140	0·0722	0·514	1·91	—
0·213	0·141	0·666	1·77	2·45
0·355	0·392	1·12	1·77	2·07
0·489	1·47	3·01	2·48	2·33
0·525	2·49	4·74	3·01	2·58

Zur Erklärung dieser Fälle kann man mit Nernst[1]) die Annahme machen, daß sich im organischen Lösungsmittel durch Assoziation Doppelmoleküle oder daneben auch noch Komplexe aus drei Einzelmolekülen bilden. Daß solche Annahme bis zu einem gewissen Grade die Tatsachen verständlich machen kann, lehrt die Konstanz der Werte in den letzten Kolumnen, welche im Sinn der Seite 184 gegebenen Ableitung berechnet worden sind.

Immerhin entziehen sich doch auch viele solche Verteilungsgleichgewichte bisher solch einer einigermaßen befriedigenden theoretischen Deutung. Denn falls bloß Assoziation oder Polymerisation in dem einen Lösungsmittel für den „Gang“ der Konstanten, welche der Verteilungsquotient sein sollte, maßgebend wäre, so müßten den Anomalien in der Verteilung Anomalien im Gefrierpunkt parallel gehen, was jedoch keineswegs immer der Fall ist. So verteilt sich nach

1) Siehe auch Hendrixson, Zeitschr. f. anorgan. Chem. **13**, 73 (1897).

v. Georgievics[1]) z. B. der Elektrolyt Ameisensäure unerwarteterweise entsprechend einem konstanten Verteilungsquotienten zwischen Wasser und Benzol, während die kryoskopischen Messungen für die Ameisensäure im Benzol starke Assoziation vermuten lassen. Auch der folgende Fall (nach Herz und Rathmann) der Verteilung von Azeton zwischen Wasser und Chloroform (S. 493), der sich von den letztgenannten darin unterscheidet, daß bei den größten Verdünnungen die Verteilung auf das organische Lösungsmittel und nicht auf das Wasser begünstigt ist, daß also der Verteilungsquotient (organisches Lösungsmittel: Wasser) mit steigender Konzentration sinkt, erfordert für seine Deutung neue Annahmen.

Verteilung von Azeton zwischen Wasser und Chloroform:

c_W	c_{Ch}	$\frac{c_{Ch}}{c_W}$
0·0320	0·168	5·26
0·0781	0·399	5·11
0·145	0·676	4·65
0·263	1·17	4·44
0·493	1·98	4·01
1·01	3·06	3·02

Dies Steigen des Verteilungsfaktors bei Sinken der Konzentration in der wässerigen Phase kann freilich in manchen Fällen mit einer komplizierten Konstitution der zweiten Phase zusammenhängen. S. Loewe[2]) untersuchte die Verteilung von Methylenblau auf Wasser und Chloroform, in dem Lezithin, Kephalin oder andere Lipoide gelöst waren, und fand, daß auch dabei bei kleinen Konzentrationen die Verteilung mehr zugunsten des organischen Lösungsmittels ausfällt als bei großen. Er erklärte dies Verhalten mit der Annahme, daß die Lipoide im Chloroform kolloidal gelöst seien und den Farbstoff durch Adsorption an ihrer Oberfläche anreicherten. Freundlich und Gann[3]) bewiesen die Richtigkeit dieser Annahme; sie fanden, daß die Verteilung des Methylenblaus auf solche Systeme sehr genau den Adsorptionsisothermen folgt, und sie machten es wahrscheinlich, daß die Lipoide dadurch, daß sie etwas Wasser ins Chloroform mitnehmen, in diesem eine disperse Phase bilden, deren Grenze als Adsorptionsfläche wirkt[4]).

Es können aber auch chemische Einflüsse in diese physikochemi-

[1]) v. Georgievics, Zeitschr. f. physik. Chem. **84**, 353 (1913); **90**, 47 (1915).

[2]) S. Loewe, Bioch. Zeitschr. **42**, 150 (1912).

[3]) Freundlich u. Gann, Internat. Zeitschr. f. physik. chem. Biol. **2**, 1 (1915).

[4]) Siehe auch Reinders, Kolloidzeitschr. **13**, 96 (1913).

schen Lösungsverhältnisse mit hineinspielen. Freundlich uud Gann finden z. B., daß das Chloroform, welches an sich das Methylenblau nicht löst, auch durch Auflösen von neutralen Fetten dazu nicht befähigt wird, wohl aber, wenn die Fette etwas zersetzt sind, also freie Fettsäure enthalten; alsdann nehmen sie nicht bloß Methylenblau auf, sondern auch noch andere basische Farbstoffe, dagegen nicht saure Farbstoffe. Umgekehrt kann, wie Nirenstein[1]) gezeigt hat, ein neutrales organisches Lösungsmittel, wie z. B. Öl, durch Auflösen einer organischen Base die Fähigkeit erlangen, saure Farbstoffe aufzunehmen; dies wird später (s. S. 525) genauer erörtert werden.

Die Lipoidtheorie. Wenden wir uns nun der Auffassung von Overton zu, daß die Plasmahaut sich gegenüber den gelösten Stoffen wie eine Lipoidhaut verhält. Wir könnten alsdann den Inhalt der vorher kurz angeführten Lipoidtheorie durch folgende Fassung ergänzen: Diejenigen Verbindungen, welche in dem lipoiden Lösungsmittel, das in der Plasmahaut der Zellen enthalten ist, löslich sind, sind zur Diosmose in die Zellen befähigt; die Diosmose erfolgt um so langsamer, je kleiner der Verteilungsquotient Lipoid : Wasser ist.

Sehen wir nun des näheren zu, wie diese Theorie begründet worden ist! Schon lange vor der Aufstellung der Lipoidtheorie durch Overton ist der Verteilungssatz und speziell auch die verschiedene Verteilung zwischen Wasser und fettartigen Stoffen für die Vorgänge in den Organismen in Betracht gezogen worden. Vor allem hat Ehrlich[2]) bei seinen ausgedehnten und vielseitigen Färbungsstudien schon früh darauf aufmerksam gemacht, daß Farben, welche „neurotrop“ sind, zugleich auch „lipotrop“ sind, d. h. daß Farben, welche intravital nervöse Elemente färben, zugleich auch ins Fett übergehen, daß also die Lösungsbedingungen beider ähnliche sein müssen; ebenso hat er auf Grund seiner Thalleinversuche auch schon die Vermutung ausgesprochen, daß die neurotropen Alkaloide zugleich lipotrop sind. Ferner hat F. Hofmeister[3]) in noch allgemeinerer Fassung nachdrücklich die Wichtigkeit der „mechanischen Affinitäten“ für die Verteilung der Stoffe auf die Zellen neben den sonst allein berücksichtigten chemischen Affinitäten betont, und von Pohl[4]) als Paradigma der Bedeutung der

---

[1]) Nirenstein, Pflügers Arch. **179**, 233 (1920)

[2]) P. Ehrlich, Konstitution, Verteilung und Wirkung chemischer Körper. Leipzig 1893. Ferner: Festschrift für Leyden 1898.

[3]) F. Hofmeister, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 210 (1891).

[4]) Pohl, ebenda **28**, 239 (1891).

mechanischen Affinitäten die Verteilung des Chloroforms im Körper untersuchen lassen, wobei sich ergab, daß das Chloroform sich reichlicher auf Zellen als auf Serum verteilt, weil es von Cholesterin und Lezithin wie von fetten Ölen gespeichert wird. Spiro[1]) hat sodann eingehend begründet, daß unter den mechanischen Affinitäten Hofmeisters nichts anderes zu verstehen sei, als relative Löslichkeiten. Von G. Quincke[2]) ist auch schon von einer feinen Ölhaut der Zellen gesprochen worden, deren Lösungsvermögen z. B. Säuren und Ammoniak den Eintritt ins Plasma gestattet, während sie Salze, Zucker und gewisse Farbstoffe, die sie nicht löst, fernhält. Eine systematische Experimentalstudie und eine auf diese basierte durchgebildete Theorie der Verteilung im Organismus auf Grund von auswählender Löslichkeit ist aber erst Overton zu danken, und zwar beschritt er zum erstenmal den Weg, der allein zur exakten Begründung einer Lösungstheorie der Permeabilität führen kann, daß er bei einer großen Zahl chemischer Verbindungen den physiologischen Faktor des Eindringens in die Zellen mit dem physikochemischen Faktor des Verteilungsquotienten, bezogen auf Wasser und gewisse organische Lösungsmittel, verglich. Indem sich Overton nämlich die Frage vorlegte, welche physikalische oder physikochemische Eigenschaft allen Stoffen, die nach seinen zahlreichen Untersuchungen geschwind in die Zellen zu permeieren pflegen, allen, die verhältnismäßig langsam, und allen, die schwer oder nicht permeieren, gemeinsam ist, fand er, daß die relative Löslichkeit in fetten Ölen das wesentlich Entscheidende sein könnte. Denn wie beispielsweise die Permeabilität wächst, wenn man vom Glyzerin zum Monochlorhydrin und dann zum Dichlorhydrin, oder wenn man vom Glyzerin zum Propylenglykol und dann zum Propylalkohol übergeht, so wächst auch die relative Löslichkeit in Öl; und wenn die Permeabilität für Hexite, viele Aminosäuren, anorganische Salze im allgemeinen gleich Null gefunden wird, so entspricht dem die Unlöslichkeit in Öl. Overton stützte sich dabei auf zahlreiche eigene Messungen der Verteilung, die auf folgende Weise ausgeführt wurden[3]):

Um die Verteilung zwischen Öl und Wasser zu bestimmen, schüttelt man eine gewogene Menge der zu verteilenden Substanz mit gemessenen Volumina von Öl und Wasser. Dann analysiert man die

---

[1]) Spiro, Physikal. u. physiolog. Selektion. Straßburg 1897.

[2]) G. Quincke, Ann. der Physik u. Chemie N. F. **35**, 580 (1898).

[3]) Siehe dazu: Overton, Studien über Narkose. Jena 1901; Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **34**, 669 (1900). Ferner: H. H. Meyer, Arch. f. experiment. Pathol. **42**, 109 (1899); **46**, 338 (1901); F. Baum, ebenda **42**, 119 (1899).

wässerige Phase, indem man das Wasser verdampft und den Rückstand wägt. Dies Verfahren ist natürlich nur für feste und möglichst wenig flüchtige Stoffe geeignet. Ist die Löslichkeit in Wasser sehr viel geringer als in Öl, so nimmt man von Öl ein kleineres Volumen als vom Wasser. Ist der zu verteilende Stoff eine Flüssigkeit, so fügt man davon ein gemessenes Volumen zu gemessenen Volumina Öl und Wasser, schüttelt und bestimmt nun das Verhältnis der Volumzunahme der öligen und der wässerigen Schicht. Für die Untersuchung von Narkotika und anderen Giften eignet sich folgendes physiologische Verfahren: Man bestimmt zuerst die Konzentration in der wässerigen Lösung, bei welcher kleine Wassertiere (junge Kaulquappen, Daphnien, Cyclops u. dgl.) gerade narkotisiert oder sonstwie typisch beeinflußt werden. Dann stellt man eine stärkere Lösung des Giftes her und schüttelt ein gemessenes Quantum davon mit immer größeren Mengen Öl, bis das Öl so viel aufgenommen hat, daß die wässerige Lösung wieder eben narkotisiert oder in der bestimmten Art beeinflußt.

Jedoch nahm Overton ja nicht an, daß die Grenzschicht der Protoplasten nach außen Öl ist, sondern eine ölähnliche Substanz, „Lipoid", und zwar vor allem, weil das physiologische Verhalten nicht in allen Fällen der relativen Löslichkeit in Öl entsprach, namentlich nicht bei den Farbstoffen, von denen bisher noch gar nicht die Rede war, und deren Fähigkeit, in die lebenden Zellen einzudringen, erst nachher (S. 514 ff.) erörtert werden soll. Diese sind nämlich in Öl vielfach unlöslich, obgleich sie „vital" färben. Auf der Suche nach Substanzen, die als Lipoid fungieren könnten, kam dann Overton zu der Annahme, daß die in den Zell-„Stromata" reichlich enthaltenen Lezithine und Cholesterin (S. 499 u. 505) als Lipoide anzusehen wären, da sie gerade gegenüber den Farbstoffen vielfach den gewünschten Anforderungen entsprachen. Das Lösungsvermögen dieser Lipoide für Farbstoffe wurde von Overton, da Cholesterin und Lezithin in reinem Zustand fest sind, vor allem auf indirektem Wege so untersucht, daß die Lipoide in solchen organischen Lösungsmitteln gelöst wurden, die selber ein möglichst geringes Lösungsvermögen für Farbstoffe besitzen, und nun zugesehen wurde, wie weit das Lösungsmittelgemisch die Farbstoffe aufnimmt. Als solche organische Lösungsmittel eignen sich z. B. Benzol, Xylol, Toluol, Chloroform, nach Ruhland[1]) besonders gut Terpentinöl, weil es selber für die Farbstoffe ein besonders schlechtes Lösungsmittel ist.

---

[1]) Ruhland, Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik **46**, 1 (1908).

Man hat aber die lipoide Plasmahaut auch direkter zu imitieren versucht, indem man künstliche Lipoidmembranen herstellte und ihre Permeabilität mit derjenigen der Zellen verglich, und ist so nach manchen vergeblichen Versuchen[1]) zu Modellen gelangt, die in der Tat die Verhältnisse bei den Zellen widerspiegeln. Fourneau und Vulquin[2]) sowie Thieulin[3]) imprägnierten Kollodiummembranen mit bestimmten Mengen von Lezithin, Cholesterin und Rizinusöl und erhielten so Membranen, welche für anorganisches Salz undurchlässig, für Chloralhydrat, Kokain, Stovain und andere Alkaloidbasen durchlässig sind, ferner auch für Salze der Alkaloide, soweit es Salze schwacher Säuren sind, die hydrolysieren, wie das Bikarbonat oder das Borat, während sie für das Hydrochlorid nicht oder wenig durchlässig sind (siehe dazu S. 418). Ferner fand Philippson[4]) bei ähnlich konstruierten Membranen, daß sie für anorganische Säuren undurchlässig, für schwächer dissoziierte organische Säuren mehr oder weniger durchlässig sind. Diese Lipoidmembranen dürften als Lösungsmittel fungieren. Mehr als Adsorptionsmittel wirkt die folgende Lipoidmembran von Freundlich und Gann[5]): man löst Walrat, also ein Gemisch der Cetyl- und Glyzerinester verschiedener Fettsäuren in Chloroform, schichtet diese Lösung über eine mit Methylenblau gefärbte Gelatinegallerte und darüber destilliertes Wasser; dann tritt rasch und reichlich Farbstoff hindurch. Wir sahen aber vorher (s. S. 492), daß nach Freundlich und Gann der Farbstoff in der Chloroformlösung durch Adsorption an das kolloiddisperse Walrat angereichert wird. Als Modellversuche zugunsten der Lipoidtheorie können schließlich auch einige Beobachtungen gelten, die zunächst gerade umgekehrt in Widerspruch mit der Lipoidtheorie zu stehen scheinen. Nach Adrian Brown[6]), H. Schröder[7]) und Shull[8]) ist die Durchlässigkeit der toten Samenhülle vieler Pflanzen derjenigen der lebenden Protoplasten außerordentlich ähnlich; die Hülle ist z. B. permeabel für Alkohole, Aldehyde, Äther, Azeton, Essigsäure, dagegen impermeabel für

---

[1]) Siehe dazu Ruhland, l. c.; S. Loewe, Bioch. Zeitschr. **42**, 150 (1912).

[2]) Fourneau u. Vulquin, Bull. Soc. Chim. de France (4) **23**, 201 (1918).

[3]) Thieulin, Compt. rend. Soc. de Biol. **83**, 1347 (1920).

[4]) M. Philippson u. Hannevart, ebenda **83**, 1570 (1920).

[5]) Freundlich u. Gann, Internat. Zeitschr. f. phys. chem. Biol. **2**, 1 (1915).

[6]) Adrian Brown, Annals of Botany **21**, 79 (1907); Proc. Roy. Soc. Ser. B **81**, 82 (1909).

[7]) H. Schröder, Flora **2**, 186 (1911); auch Zentralbl. f. Bakteriol. II **28**, 492 (1910).

[8]) Shull, Botan. Gazette **56**, 169 (1913).

die meisten anorganischen Salze, für Natriumazetat, Zucker. Shull hat dies besonders anschaulich mit der isolierten Samenhülle von Xanthium demonstriert, die er in kleinen Osmometern als Membran verwendete. Die Hülle besteht natürlich größtenteils aus Zellulose. Aber durch die Untersuchungen von Hansteen Cranner[1]) wissen wir jetzt, daß die Zellhäute zahlreicher Zellen mit Lipoiden imprägniert sind. Legt man die Pflanzenteile bei 20—25° in destilliertes Wasser, so geht eine Menge lipoider Substanz in Lösung, bei 30° unter wolkiger Trübung des Wassers. Die zarten Zellhäute von Wurzelhaaren schwellen dabei auf und werden desorganisiert. Die freiwerdenden Lipoide stammen aber nicht oder nur zum kleinsten Teil aus den Protoplasten, deren Permeabilität oder Semipermeabilität sich nicht zu ändern braucht. Wenn aber ungeachtet der Imprägnierung mit Lipoiden die Zellhäute sich bei der Plasmolyse durch hypertonische Lösungen als durchlässig für sämtliche gelösten Stoffe erweisen, so liegt dies nach Hansteen Cranner daran, daß die Plasmolyse doch nicht so harmlos ist, wie man gewöhnlich annimmt, sondern daß die Zellhäute dabei defekt werden. Die harten Samenhüllen können aber demgegenüber leicht resistenter gedacht werden. Wir werden übrigens in anderm Zusammenhang auf diese Untersuchungen von Hansteen Cranner noch einmal zurückkommen.

Hämolyse, Cytolyse und Parthenogenese. Es gilt nun, die Annahme einer lipoiden Oberflächenmembran noch weiter zu stützen, umso mehr weil diese Membran ja nur aus dem Verhalten der Zellen erschlossen, aber nicht direkt nachgewiesen ist (s. dazu S. 386). Hierzu eignen sich einige Erfahrungen über die Cytolyse, insbesondere über die Hämolyse.

Wenn man Blutkörperchen in einer isotonischen Kochsalzlösung suspendiert, so verändern sie sich nach den Versuchen von Grijns und Hedin (S. 439) auch dann nicht, wenn man etwas Äthylalkohol, Essigester, Äther oder etwas von sonst einer anderen leicht permeierenden und öllöslichen Verbindung zusetzt. Dies gilt aber nur bis zu einer gewissen Maximalgrenze des Zusatzes; wird diese überschritten, so lösen sich die Blutkörperchen trotz der Kochsalzisotonie auf, es tritt „Hämolyse“ ein, die sich im Austritt von Hämoglobin am auffälligsten äußert. Man beobachtet den Beginn der Hämolyse am besten so, daß man zu einer Reihe von Proben der Blutkörperchensuspension in Kochsalzlösung steigende Mengen des Hämolytikums hinzusetzt und dann stehen

[1]) Hansteen Cranner, Jahrb. f. wiss. Bot. **53**, 536 (1914) u. Ber. d. d. botan. Ges. **37**, 380 (1919); ferner Jahrb. f. wiss. Bot. **47**, 289 (1910).

läßt; allmählich setzen sich dann die Blutkörperchen zu Boden und lassen von einer bestimmten Hämolytikumkonzentration an aufwärts eine schwach bis stark rot gefärbte Lösung über sich stehen.

Untersucht man nun in dieser Weise eine größere Anzahl von organischen Verbindungen auf ihre hämolytische Kraft, so zeigt sich, daß das Hämolysiervermögen an und für sich chemisch indifferenter Stoffe umso größer ist, je größer ihre Öl- bzw. Lipoidlöslichkeit. Das geht z. B. aus der folgenden Übersicht über Versuche von Fühner und Neubauer[1]) hervor. Dabei wurden Rinderblutkörperchen in 0·9% $NaCl$ mit Zusätzen einwertiger Alkohole als hämolysierender Agentien suspendiert, umgeschüttelt und nach 5 Minuten langem Stehenlassen abzentrifugiert. Den Grenzkonzentrationen der Hämolyse sind in einer zweiten Zahlenkolonne der Tabelle die Verteilungsquotienten Öl: Wasser nach Overton gegenübergestellt, ausgedrückt als Verhältnis der sich in Öl und Wasser in maximo lösenden Mengen:

Hämolytikum	Hämolyt. Grenzkonzentration in Molen pro Liter	Verteilungsquotient Öl: Wasser nach Overton
$CH_3 . OH$	7·34	2 : ∞[2])
$C_2H_5 . OH$	3·24	1 : 30
$C_3H_7 . OH$	1·08	1 : 8
$C_4H_9 . OH$	0·318	∞ : 12
$C_5H_{11} . OH$	0·091	∞ : 2
$C_7H_{15} . OH$	0·012	—
$C_8H_{17} . OH$	0·004	∞ : 0·05

Sucht man nach einer Erklärung für die genannte Regel, so ist es, wenn man sich auf den Boden der Lipoidtheorie stellt, das Nächstliegende, anzunehmen, daß die hämolysierenden Stoffe die lipoide Plasmahaut auflösen und dadurch den Zellinhalt frei diffusibel machen. Man wird sich im speziellen die Vorstellung bilden, daß die hämolysierenden Stoffe sich mit steigender Außenkonzentration mehr und mehr auf die Zell-Lipoide verteilen, und daß von einer bestimmten Außenkonzentration ab so viel in die Lipoide übergegangen ist, daß diese sich verflüssigen. Daß diese Betrachtungsweise den realen Verhältnissen entspricht, ist freilich nicht bewiesen; es wäre etwa noch zu bedenken, daß die lipoidlöslichen Stoffe, wie wir noch sehen werden,

[1]) Fühner und Neubauer, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **56**, 333 (1907). Siehe ferner: L. Hermann, Arch. f. Physiol. 1866, 27; Juckuff, Versuch zur Auffindung eines Dosierungsgesetzes. Leipzig 1895; Vandervelde, Chemikerzeitung **29**, 565 u. 975 (1905); **30**, 296 (1906); Bull. soc. chim. Belg. **19**, 288 (1905); **21**, 221 (1907).

[2]) 2 : ∞ soll bedeuten: Löslichkeit in Öl 2%, Löslichkeit in Wasser unbegrenzt.

Narkotika sind und als solche den Stoffwechsel der Zellen beeinflussen, also auch indirekt und von innen her chemisch auf die Plasmahaut wirken können. Wir werden aber auch noch ganz andere Erklärungsmöglichkeiten ins Auge zu fassen haben (s. später S. 512 u. Kap. 8).

Auch folgende Hämolyseversuche sind vom Standpunkt der Lipoidtheorie aus gut zu erklären: Ransom[1]) fand nämlich, daß die bekannte hämolytische Fähigkeit des Saponins darauf beruht, daß es mit einer Komponente des Blutkörperchen-„Stromas", dem Cholesterin, in Reaktion tritt[2]); daher können die Blutkörperchen gegen Saponin geschützt werden, wenn man es durch Cholesterinzusatz zum Serum von den Körperchen ablenkt. Ähnliche Beziehungen bestehen zwischen Saponin und Lecithin[3]). Ferner fand Kyes[4]), daß das Kobragift zu heftiger hämolytischer Wirkung durch das Lecithin des Blutes aktiviert wird, indem sich ein „Lecithid" bildet. Dem Saponin und Kobragift ähnlich verhalten sich Solanin, Agarizin, Tetanolysin, Arachnolysin und andere „Hämolysine"[5]). Es sieht also so aus, als ob die typischen Hämolysine durch eine Art Arrosion der Blutkörperchen wirken. In dieser Meinung wird man noch weiter durch das Verhalten künstlicher Lipoidmembranen bestärkt. Pascucci[6]) imprägnierte Seide mit Lecithin und Cholesterin; die so hergestellten Häute dienten zur Trennung von Hämoglobin- oder Cochenillelösungen und Lösungen der Hämolysine. Es zeigte sich, daß die Membranen allmählich für die Farbstoffe durchlässig werden; ferner ließen sich die Membranen gegen die Hämolysine schützen, indem man deren Lösungen mit Cholesterin schüttelte; sie verhielten sich also ganz wie die Blutkörperchen in Ransoms Versuchen[7]). Des weiteren fand Pascucci, daß Cholesterinhäute von Saponin langsamer angegriffen werden, als Lecithinhäute, und daß darum Membranen aus einem Gemisch von Cholesterin und Lecithin umso resistenter sind, je mehr das Cholesterin im Gemisch überwiegt.

---

1) Ransom, (unter H. H. Meyer), Deutsche mediz. Wochenschr. 1901, 194.

2) Windaus, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 238 (1909).

3) Kobert, Beitr. zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904; Noguchi, University of Pennsylvania Medical Bull. November 1902.

4) Kyes (unter Ehrlich), Berl. klin. Wochenschr. 1902, 886; Kyes u. Sachs, ebenda 1903, 21.

5) Siehe hierzu: Landsteiner in Oppenheimers Handb. d. Biochem. II, **1**, 395 ff. (1909) u. O. Porges, Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätslehre II, 1136 (1909); Bang, Chemie der Lipoide. Wiesbaden 1911.

6) Pascucci (unter Hofmeister), Hofmeisters Beitr. **6**, 552 (1905).

7) Siehe auch: Swart, Biochem. Zeitschr. **6**, 358 (1907).

Hierzu paßt wiederum, daß nach den Beobachtungen von Kurt Meyer[1]), Rywosch[2]) und Port[3]) Blutkörperchen, in deren Lipoiden das Cholesterin überwiegt — das sind Blutkörperchen von Hammel und Rind — saponinresistenter sind, als die cholesterinärmeren Körperchen von Kaninchen, Schwein und Hund (siehe auch Kap. 9). Es besteht also eine recht weitreichende Analogie zwischen Blutkörperchen und künstlichen Lipoidmembranen (s. auch S. 496). Dennoch bilden alle diese Versuche keineswegs zwingende Beweise für das Vorhandensein von Lipoiden in der Plasmahaut. Denn falls Saponin und die anderen Hämolytika in die lebende Zelle permeieren können, finden sie auch innerhalb des Protoplasmas Gelegenheit, mit den im Stroma vorhandenen Zell-Lipoiden in Reaktion zu treten, und können auf diese Weise den ganzen Betrieb im Innern stören und so sekundär hämolytisch wirken. Erst im Zusammenhang mit den übrigen Versuchen über Hämolyse durch die lipoidlöslichen Stoffe, wie die Alkohole, Äther, Chloroform und viele andere, sowie mit der weiteren Tatsache, daß die nicht permeierenden und nicht öllöslichen Stoffe im allgemeinen auch nicht hämolysieren, wird man die Gesamtheit der Versuche über die Hämolyse als Argument zugunsten der Lipoidtheorie verwenden.

Anknüpfend hieran sei erwähnt, daß nach den Angaben von Kobert[4]), von Neufeld und Händel[5]) u. a. die Hämolytika nicht bloß auf die Blutkörperchen zerstörend, sondern allgemein „cytolytisch" wirken, was bei dem Lipoidgehalt aller Zellen nicht weiter wundernehmen kann. Bei Pflanzenzellen kann man z. B. die Cytolyse durch Saponin unter Umständen gerade so schön wie bei den Blutkörperchen an dem Austritt von Anthozyan aus dem Zellsaftraum erkennen (Boas[6])).

Nach den Untersuchungen von J. Loeb eignen sich auch alle Cytolytika bei geeigneter Wahl von Konzentration und Wirkungsdauer für die Anregung zu parthenogenetischer Entwicklung, und zwar wiederum in einem offenbaren Zusammenhang von wirksamer Konzentration und Lipoidlöslichkeit. O. und R. Hertwig[7]) sowie C. Herbst[8]) haben nämlich gefunden, daß Seeigeleier, welche

---

[1]) K. Meyer, Hofmeisters Beitr. **11**, 357 (1908).

[2]) Rywosch, Pflügers Arch. **116**, 229 (1907).

[3]) Port, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **99**, 259 (1910). Siehe auch A. Mayer u. Schaeffer, Compt. rend. de l'Acad. **155**, 728 (1912).

[4]) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. II, 742 u. 750.

[5]) Neufeld u. Händel, Arb. aus. d. Kaiserl. Gesundheitsamte **28**, 572 (1908).

[6]) F. Boas, Biochem. Zeitschr. **117**, 166 (1921); Ber. d. d. bot. Ges. **38**, 350 (1921).

[7]) O. u. R. Hertwig, Unters. z. Morphologie u. Physiol. der Zelle. Heft 5. Jena 1887.

[8]) C. Herbst, Biolog. Zentralbl. **13**, 14 (1893); Mitteil. Zool. Station. Neapel. **16**, 445 (1904).

man einem mit etwas Chloroform, Toluol, Xylol, Amylen u. a. versetzten Meerwasser exponiert, eine Membran bilden. J. Loeb[1]) stellte sodann fest, daß durch die künstliche Bildung einer „Befruchtungsmembran" mit den genannten Agentien die Eier zur parthenogenetischen Entwicklung befähigt werden, und weiterhin zeigte er, daß auch andere Stoffe, und zwar nach Maßgabe ihrer Lipoidlöslichkeit, die Parthenogenese anregen, z. B. die organischen Säuren[2]). So wirken in der Gruppe der aliphatischen Säuren am stärksten die einbasischen Fettsäuren und von ihnen diejenigen mit langer Kohlenstoffkette stärker als die mit kurzer Kette; dies Verhalten entspricht der Abstufung in der Lipoidlöslichkeit. Weniger als die einbasischen Fettsäuren wirken die entsprechenden Oxysäuren, also Milchsäure weniger als Propionsäure, Oxybuttersäure weniger als Buttersäure; und noch geringer ist die Fähigkeit der zweibasischen Säuren, wie Bernsteinsäure oder Weinsäure, die Membranbildung hervorzurufen. Das alles entspricht der von Overton aufgestellten Regel, daß die relative Lipoidlöslichkeit im allgemeinen mit wachsender Zahl an Hydroxyl- oder an Karboxylgruppen abnimmt. Endlich spricht auch das im Sinne der Lipoidtheorie, daß noch unwirksamer als die zweibasischen Säuren sich die anorganischen Mineralsäuren verhalten.

Die Verteilung öllöslicher Stoffe auf Zelle und Zellumgebung. Auch die wenigen, bisher vorliegenden quantitativen Angaben über physiologische Verteilungsgleichgewichte können — wenn auch nicht gerade zugunsten der Lipoidtheorie — so doch wenigstens für die Lösungsmittelfunktion der Zell-Lipoide angeführt werden. Man kann natürlich gerade so, wie zwischen gemessenen Quanten von Wasser und Öl, so auch zwischen gemessenen Quanten von Zellen und einer für sie indifferenten Lösung einen Stoff sich verteilen lassen und das Verteilungsverhältnis mit irgendeiner analytischen Methode bestimmen. O. Warburg und Wiesel[3]) verwendeten zu diesem Zweck teils das Verfahren von Hedin, indem sie, wie früher (S. 412) beschrieben, die Verminderung der Gefrierpunktserniedrigung einer bestimmten Menge Lösung feststellten, welche durch den Übertritt von gelöstem Stoff in eine bestimmte Menge Blutkörperchen zustandekommt, teils für die physiologisch wirksameren Stoffe die ebenfalls genannte (S. 412) biologische Methode. Sie schüttelten im speziellen gleiche Volumina Gänseblutkörperchen und isotonische Kochsalzlösung, welch letzterer verschiedene „zellösliche" Stoffe, wie einwertige Alkohole, Ketone, Urethane zugesetzt waren, bis das Verteilungsgleichgewicht sich eingestellt hatte, und ermittelten dann den Verlust der Lösung an zellöslichem Stoff. Auf diese Weise fanden sie folgende Gleichgewichte (s. Tabelle S. 502).

Die Reihenfolge der relativen Zellöslichkeit entspricht derjenigen der relativen Öllöslichkeit. Feinere Unterschiede der Verteilungsverhältnisse kommen auf diese Weise allerdings nicht heraus. Das ist darauf zu beziehen, daß die Zelle nicht als Ganzes lipoide Phase ist, sondern daß die Lipoide nur einen kleinen Bruchteil der gesamten Zelle ausmachen; würden sie quantitativ noch weiter zurücktreten, als sie es in Wirklichkeit tun, so würde ihr Einfluß auf die Verteilung ganz unmerklich werden können.

[1]) J. Loeb, Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906; Biochem. Zeitschr. **15,** 254 (1909); Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909.

[2]) Siehe hierzu auch Kap. 9.

[3]) O. Warburg u. Wiesel, Pflügers Arch. **144,** 465 (1912). Siehe ferner: Dorner, Sitzungsber. Heidelberger Akad. d. Wissensch. B. 1914, 1.

Zellöslicher Stoff:	innen : außen
Methylalkohol Äthylalkohol n-Propylalkohol Isobutylalkohol Methylurethan Diäthylharnstoff	ca. 0·8 : 1
Gärungsamylalkohol	1 : 1
Isobutylurethan	1 : 1
Methylphenylketon	2 : 1
Phenylurethan	3 : 1

Die Plasmahaut ist keinesfalls bloß lipoides Lösungsmittel. Ein besonders wichtiger Stoff, für welchen die Plasmahaut permeabel ist, ist bisher hier noch nicht gebührend beachtet worden, das Wasser. Gerade dessen Ein- und Austritt bereitet nämlich dem Verständnis Schwierigkeiten, wenn man sich mit der Annahme einer bloßen Lipoidhaut als Abschluß der Zelle nach außen hin begnügen würde. Daß die Annahme einer reinen Ölhaut den Wasseraustausch völlig ausschlösse, ist selbstverständlich; darüber war sich auch Overton klar Lecithin aber könnte als hydrophiles Lipoid Quellungswasser aufnehmen und von Wasser durchsetzt werden.

Nathansohn[1]) hat nun mit Recht darauf hingewiesen, daß, wenn Lecithin in Wasser quillt, ihm damit gleichzeitig auch die Fähigkeit verloren geht, allein für lipoidlösliche Stoffe durchgängig zu sein; vielmehr erlangt es jetzt auch die Fähigkeit, lipoidunlösliche Substanzen in sich aufzunehmen. Besonders gut läßt sich dies mit Farbstoffen nachweisen; nur ganz trockenes Lecithin, in Benzol gelöst, färbt sich allein mit den lipoidlöslichen Farben; ist es dagegen feucht, so gehen auch wasserlösliche und lipoidunlösliche Farben mehr oder weniger in das Lecithin. Nathansohn versuchte darum, das Bild, das man sich nach dem Verhalten der Zellen von der Plasmahaut zu entwerfen hat, so zu gestalten, daß es zugleich die Durchlässigkeit für die lipoidlöslichen Verbindungen und für Wasser und die Undurchlässigkeit für alles übrige veranschaulicht; er nahm an, daß die Plasmahaut eine Art Mosaik sei, in welchem ein Teil der Bausteinchen aus dem unquellbaren, für Wasser also impermeablen, aber lipoiden Cholesterin und der andere Teil aus einem Material besteht, welches die Eigenschaften der typischen Traubeschen semipermeablen Membranen besitzt; nach dieser Hypothese wäre in der Tat zu begreifen, wenn durch

---

[1]) Nathansohn, Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **39**, 607 (1904). Siehe auch Ruhland, ebenda **46**, 1 (1908).

die Zellen allein die lipoidlöslichen Stoffe und außerdem Wasser passieren können.

Aber auch mit dieser Ergänzung ist den Anforderungen an den Aufbau einer Plasmahaut sicher noch nicht Genüge getan; den zwischen die Lipoidteilchen zwischengeschalteten Elementen des Nathansohnschen Plasmahautmosaiks müssen noch weitere und kompliziertere Eigenschaften, als allein die der Semipermeabilität, zuerteilt werden. Denn trotz aller der angeführten Versuche, welche für die Undurchlässigkeit des Gros der Zellen für die ölunlöslichen Stoffe sprechen, können wir nicht annehmen, daß diese Undurchlässigkeit absolut und zu jeder Zeit vorhanden ist. Eine ganz einfache Überlegung lehrt dies, und Overton selbst hat darauf aufmerksam gemacht. Sieht man sich die lange Reihe der Verbindungen durch, welche glatt in die Zelle hinein können, also die Reihe der lipoidlöslichen, so begegnet man fast lauter Stoffen, welche im Haushalt der Zelle keine Rolle, mindestens keine Hauptrolle spielen; durchmustert man dagegen die Verbindungen, für welche die Zellen im allgemeinen sich impermeabel zeigten, so stößt man auf Traubenzucker, Fruchtzucker, Rohrzucker und andere Kohlehydrate, man stößt auf die Aminosäuren und die Säureamide, auf die Salze der organischen Säuren, auf die neutralen Alkali- und Erdalkalisalze, kurz lauter Stoffe, welche als Nährstoffe den Zellen von den Säften zugeführt werden, und welche sich innerhalb der Zellen selbst vorfinden. Also was die Zelle nicht braucht, läßt sie ein; was sie braucht, wehrt sie ab. Das klingt im ersten Moment so paradox wie möglich, bei genauerem Zusehen erscheint es aber von vornherein selbstverständlich. Die Zellen sind abgegrenzte chemische Systeme, in welchen in bestimmtem Nebeneinander und ebenso bestimmtem Nacheinander (siehe Kap. 12) viele Komponenten miteinander reagieren. Das ist nur denkbar, wenn einerseits die im Reaktionsmechanismus notwendigen Stoffe daran gehindert werden, durch Diffusion aus dem System auszutreten, und andererseits ein Schutz gegen beliebige Einschwemmungen von außen von den Säften her besteht. Deshalb muß die Zelle gegen ihre Umgebung durch eine Hülle geschieden sein, welche Ein- und Austritt der innen und außen gelösten Stoffe hemmt. Aber umgekehrt darf dies Hemmnis nicht immer und unter allen Umständen bestehen. Die Zelle muß in ihrer Oberfläche Einrichtungen besitzen, um den Import und Export ihrer Bedarfs- und Abfallstoffe von sich aus zu regulieren, sie muß den Stoffen, für die sie sich im diosmotischen Experiment als undurchgängig erweist, doch irgendwann und irgend-

wie eine Passage gewähren, weil es ihre Nährstoffe sind; der Zustand, wie ihn das diosmotische Experiment aufweist, kann nicht die Norm oder nicht die ganze Norm bedeuten.

Daraus folgt aber wiederum, daß die Plasmahaut auch mehr sein muß, als eine einfache Lipoidhaut; denn wie sollten wir uns an diese allein komplizierte Regulationsvorrichtungen gebunden denken? Die Theorie von der lipoiden Natur der Plasmahaut bedarf also auch aus diesem Grunde einer Ergänzung, aber einer Ergänzung in der Richtung, daß — im Sinne der Nathansohnschen Mosaiktheorie — neben den lipoiden Elementen protoplasmatische Flächenstücke angenommen werden, welche das Substrat einer regulierbaren oder — wie wir es nennen wollen — „physiologischen Permeabilität" darstellen, die als Eigenschaft des lebenden Protoplasten zu der rein „physikalischen Permeabilität" infolge auswählender Löslichkeit hinzukommt.

Dies Fazit ist für manche der Anlaß gewesen, die Lipoidtheorie ganz über Bord zu werfen — denn was soll auch die Lipoidhaut, wenn die Zelle doch jederzeit von sich aus importieren kann, was ihr beliebt? — es ist auch der Anlaß dafür, daß immer wieder der Versuch gemacht wurde, die Ergebnisse des osmotischen Experiments durch andersartige, namentlich chemische Versuche zu widerlegen. Aber wie diese auch ausfallen mögen, das alte Dilemma bleibt; denn wiese man chemisch die Durchlässigkeit der Zellen für noch alles Mögliche, für Zucker, für Salze und anderes nach, so stände man doch wieder vor der Frage: Warum zeigt denn das diosmotische Experiment Undurchlässigkeit für diese an, wo es doch klipp und klar die Durchlässigkeit für so viele andere Stoffe demonstriert? Wir befinden uns hier also einem interessanten und äußerst wichtigen Problem gegenüber, auf das hier nur erst kurz hingewiesen ist, auf das wir aber noch einmal ausführlicher zurückkommen werden (S. 520 u. 533 ff.).

Dieser Rückblick auf die Ergebnisse der Permeabilitätsmessungen gibt aber auch noch Anlaß, besonders an die Erfahrungen über den Einfluß der Salze auf die Permeabilität zu erinnern, um dadurch unser Bild von der Konstitution der Plasmahaut weiter zu vervollständigen. Verschiedene Beobachtungen an Pflanzenzellen, Mikroorganismen und Wassertieren lehrten, daß die Zellen sich, im Einklang mit der Lipoidtheorie, wie impermeabel gegenüber den Salzen verhalten, aber nur dann, wenn mehrere Salze in bestimmter den natürlichen Verhältnissen nahekommender Weise gemischt sind, während die Zellen gegen die reinen Salze eine zwar nicht große, aber doch deutliche Permeabilität aufweisen, die von Salz zu Salz charakteristisch verschieden ist. Diese

Permeabilität bildet nun aber keineswegs einen Widerspruch mit der Lipoidtheorie. Denn wir werden finden, daß sowohl die unterschiedliche Wirkung der einzelnen Salze wie die Wirkung der Salzgemische am besten darauf zurückzuführen ist, daß die Salze einen bestimmten kolloidalen Zustand in der Plasmahaut bedingen, von dem ihre Durchlässigkeit abhängt. Gerade die vorausgegangenen Erörterungen, die auf die Quellbarkeit des Lezithins als Lipoidkomponente der Plasmahaut, und die auf die Teilnahme von protoplasmatischen Komponenten und das heißt wohl auch an Eiweiß am Aufbau der Plasmahaut hinweisen, begünstigen eine Vorstellung, nach der die Plasmahaut eben nicht bloß lipoides Lösungsmittel, sondern auch Kolloidmembran ist, wozu noch hinzugefügt werden kann, daß die Eigenschaft der Semipermeabilität sowohl bei den künstlichen Traubeschen Niederschlagsmembranen als auch allgemein ohne das gleichzeitige Vorhandensein einer kolloiden Beschaffenheit des Membranmaterials nicht möglich zu sein scheint[1]).

Wie weit Eiweiß in der Protoplastenoberfläche vertreten ist, darüber gehen die Meinungen freilich auseinander. Czapek[2]) u. a. halten seine Beteiligung aus physikochemischen Gründen für wahrscheinlich. Nach dem Gibbs-Thomsonschen Prinzip (s. S. 159) müssen gelöste Stoffe, welche die Oberflächenspannung an einer Grenzfläche erniedrigen, in diese hineingehen und zwar nach Maßgabe ihrer Konzentration und ihrer Oberflächenaktivität. Da nun aber Eiweiß, manche Eiweißspaltungsprodukte und Lipoide die Grenzflächenspannung des Wassers erniedrigen, so ist es eigentlich eine logische Folgerung, daß ein Gemisch dieser Stoffe sich in der Protoplasmaoberfläche anreichert, wobei wohl eine Emulsion von Lipoiden in einem Eiweißsol oder Eiweißgel entstehen dürfte[3]). Vielleicht kann man zugunsten dieser Ansicht auch auf die Analysen von Pascucci[4]) verweisen, nach denen die Blutkörperchenstromata zu etwa einem Drittel aus Lipoiden, zu zwei Dritteln aus Eiweiß bestehen, da man meint, die bei der Hämolyse übrigbleibenden Stromata als Reste der Plasmahäute ansehen zu können. Ferner zeigten Neufeld und Händel[5]), daß die lipoidlösenden Hämolytika, wie Saponin und Solanin (s. S. 500), die Zellen nicht völlig auflösen, sondern Stromareste als Schatten übrig lassen, während Hämolytika, welche außer den Lipoiden auch Eiweißkörper lösen, wie die gallensauren Salze, die Zellen völlig zum Verschwinden bringen. Falls man also in den Stromata Trümmer der Plasmahaut erblicken will, so kann man diese Versuche mit für ihren komplexen Bau anführen. Demgegenüber vertritt Hansteen Cranner[6])

---

[1]) Siehe hierzu: Quincke, Wiedemanns Annal. d. Physik **35**, 561 (1888); Drudes Annalen d. Physik **10**, 479, 673 (1903); Tammann, Zeitschr. physik. Chem. **9**, 100 (1892); Zangger, Ergebn. d. Physiol. **7**, 99 (1908); Tinker, Proc. Roy. Soc. London Ser. A. **92**, 357 (1916).

[2]) Czapek, Internat. Zeitschr. f. physik. chem. Biol. **1**, 108 (1914).

[3]) Siehe dazu auch Lepeschkin, Ber. d. d. botan. Ges. **29**, 247 (1911).

[4]) Pascucci, Hofmeisters Beitr. **6**, 543 (1905).

[5]) Neufeld u. Händel, Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt **28**, 572 (1908).

[6]) Hansteen Cranner, Ber. d. d. botan. Ges. **37**, 380 (1919).

wie eine Passage gewähren, weil es ihre Nährstoffe sind; der Zustand, wie ihn das diosmotische Experiment aufweist, kann nicht die Norm oder nicht die ganze Norm bedeuten.

Daraus folgt aber wiederum, daß die Plasmahaut auch mehr sein muß, als eine einfache Lipoidhaut; denn wie sollten wir uns an diese allein komplizierte Regulationsvorrichtungen gebunden denken? Die Theorie von der lipoiden Natur der Plasmahaut bedarf also auch aus diesem Grunde einer Ergänzung, aber einer Ergänzung in der Richtung, daß — im Sinne der Nathansohnschen Mosaiktheorie — neben den lipoiden Elementen protoplasmatische Flächenstücke angenommen werden, welche das Substrat einer regulierbaren oder — wie wir es nennen wollen — „physiologischen Permeabilität" darstellen, die als Eigenschaft des lebenden Protoplasten zu der rein „physikalischen Permeabilität" infolge auswählender Löslichkeit hinzukommt.

Dies Fazit ist für manche der Anlaß gewesen, die Lipoidtheorie ganz über Bord zu werfen — denn was soll auch die Lipoidhaut, wenn die Zelle doch jederzeit von sich aus importieren kann, was ihr beliebt? — es ist auch der Anlaß dafür, daß immer wieder der Versuch gemacht wurde, die Ergebnisse des osmotischen Experiments durch andersartige, namentlich chemische Versuche zu widerlegen. Aber wie diese auch ausfallen mögen, das alte Dilemma bleibt; denn wiese man chemisch die Durchlässigkeit der Zellen für noch alles Mögliche, für Zucker, für Salze und anderes nach, so stände man doch wieder vor der Frage: Warum zeigt denn das diosmotische Experiment Undurchlässigkeit für diese an, wo es doch klipp und klar die Durchlässigkeit für so viele andere Stoffe demonstriert? Wir befinden uns hier also einem interessanten und äußerst wichtigen Problem gegenüber, auf das hier nur erst kurz hingewiesen ist, auf das wir aber noch einmal ausführlicher zurückkommen werden (S. 520 u. 533 ff.).

Dieser Rückblick auf die Ergebnisse der Permeabilitätsmessungen gibt aber auch noch Anlaß, besonders an die Erfahrungen über den Einfluß der Salze auf die Permeabilität zu erinnern, um dadurch unser Bild von der Konstitution der Plasmahaut weiter zu vervollständigen. Verschiedene Beobachtungen an Pflanzenzellen, Mikroorganismen und Wassertieren lehrten, daß die Zellen sich, im Einklang mit der Lipoidtheorie, wie impermeabel gegenüber den Salzen verhalten, aber nur dann, wenn mehrere Salze in bestimmter den natürlichen Verhältnissen nahekommender Weise gemischt sind, während die Zellen gegen die reinen Salze eine zwar nicht große, aber doch deutliche Permeabilität aufweisen, die von Salz zu Salz charakteristisch verschieden ist. Diese

Permeabilität bildet nun aber keineswegs einen Widerspruch mit der Lipoidtheorie. Denn wir werden finden, daß sowohl die unterschiedliche Wirkung der einzelnen Salze wie die Wirkung der Salzgemische am besten darauf zurückzuführen ist, daß die Salze einen bestimmten kolloidalen Zustand in der Plasmahaut bedingen, von dem ihre Durchlässigkeit abhängt. Gerade die vorausgegangenen Erörterungen, die auf die Quellbarkeit des Lezithins als Lipoidkomponente der Plasmahaut, und die auf die Teilnahme von protoplasmatischen Komponenten und das heißt wohl auch an Eiweiß am Aufbau der Plasmahaut hinweisen, begünstigen eine Vorstellung, nach der die Plasmahaut eben nicht bloß lipoides Lösungsmittel, sondern auch Kolloidmembran ist, wozu noch hinzugefügt werden kann, daß die Eigenschaft der Semipermeabilität sowohl bei den künstlichen Traubeschen Niederschlagsmembranen als auch allgemein ohne das gleichzeitige Vorhandensein einer kolloiden Beschaffenheit des Membranmaterials nicht möglich zu sein scheint[1]).

Wie weit Eiweiß in der Protoplastenoberfläche vertreten ist, darüber gehen die Meinungen freilich auseinander. Czapek[2]) u. a. halten seine Beteiligung aus physikochemischen Gründen für wahrscheinlich. Nach dem Gibbs-Thomsonschen Prinzip (s. S. 159) müssen gelöste Stoffe, welche die Oberflächenspannung an einer Grenzfläche erniedrigen, in diese hineingehen und zwar nach Maßgabe ihrer Konzentration und ihrer Oberflächenaktivität. Da nun aber Eiweiß, manche Eiweißspaltungsprodukte und Lipoide die Grenzflächenspannung des Wassers erniedrigen, so ist es eigentlich eine logische Folgerung, daß ein Gemisch dieser Stoffe sich in der Protoplasmaoberfläche anreichert, wobei wohl eine Emulsion von Lipoiden in einem Eiweißsol oder Eiweißgel entstehen dürfte[3]). Vielleicht kann man zugunsten dieser Ansicht auch auf die Analysen von Pascucci[4]) verweisen, nach denen die Blutkörperchenstromata zu etwa einem Drittel aus Lipoiden, zu zwei Dritteln aus Eiweiß bestehen, da man meint, die bei der Hämolyse übrigbleibenden Stromata als Reste der Plasmahäute ansehen zu können. Ferner zeigten Neufeld und Händel[5]), daß die lipoidlösenden Hämolytika, wie Saponin und Solanin (s. S. 500), die Zellen nicht völlig auflösen, sondern Stromareste als Schatten übrig lassen, während Hämolytika, welche außer den Lipoiden auch Eiweißkörper lösen, wie die gallensauren Salze, die Zellen völlig zum Verschwinden bringen. Falls man also in den Stromata Trümmer der Plasmahaut erblicken will, so kann man diese Versuche mit für ihren komplexen Bau anführen. Demgegenüber vertritt Hansteen Cranner[6])

---

[1]) Siehe hierzu: Quincke, Wiedemanns Annal. d. Physik **35**, 561 (1888); Drudes Annalen d. Physik **10**, 479, 673 (1903); Tammann, Zeitschr. physik. Chem. **9**, 100 (1892); Zangger, Ergebn. d. Physiol. **7**, 99 (1908); Tinker, Proc. Roy. Soc. London Ser. A. **92**, 357 (1916).

[2]) Czapek, Internat. Zeitschr. f. physik. chem. Biol. **1**, 108 (1914).

[3]) Siehe dazu auch Lepeschkin, Ber. d. d. botan. Ges. **29**, 247 (1911).

[4]) Pascucci, Hofmeisters Beitr. **6**, 543 (1905).

[5]) Neufeld u. Händel, Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt **28**, 572 (1908).

[6]) Hansteen Cranner, Ber. d. d. botan. Ges. **37**, 380 (1919).

mit anderen die Meinung, daß die plasmatische Grenzschicht allein von den Lipoiden gebildet würde, und stützt sich dabei auf die vorher (S. 497) zitierten Versuche, nach denen Pflanzenteile bei längerem Wässern bei etwas erhöhter Temperatur wohl reichlich Lipoide abgeben bis zum schließlichen Verlust der normalen Semipermeabilität, aber keinerlei Eiweißkörper.

Die Adsorptionstheorie der Permeabilität. Nun hat aber J. Traube[1]) darauf aufmerksam gemacht, daß es auch noch andere Eigenschaften der gelösten Stoffe gibt außer der Lipoidlöslichkeit, welche ihrer Fähigkeit, die Zellen zu durchdringen, parallel gehen. In erster Linie führte er den Einfluß der Stoffe auf die Oberflächenspannung von Wasser gegen Luft an. In der Tat, betrachten wir jetzt, wo wir die physiologischen Eigenschaften der Zellen zum Vergleich heranziehen können, noch einmal die Tabelle S. 167, in der die kapillaren Steighöhen der Lösungen einer größeren Zahl von organischen Substanzen verzeichnet sind, so erkennen wir, daß die Verbindungen, welche im allgemeinen nicht merklich permeieren, wie die Hexite, Hexosen, Disaccharide, Aminosäuren, oberflächeninaktiv sind, daß langsam eindringende, wie zweiwertige Alkohole oder Säureamide, schon aktiver sind, als die eben genannten, und daß die große Fähigkeit der einwertigen Alkohole, der Aldehyde, Äther, Ester organischer Säuren u. a., die Zellen zu durchdringen, Hand in Hand geht mit starker Oberflächenaktivität. Wie ferner die Oberflächenaktivität in homologen Reihen mit der Länge der Kohlenstoffkette zunimmt, so sahen wir in entsprechender Weise z. B. bei den Fettsäuren auch die Fähigkeit anwachsen, in Zellen hineinzugehen. Endlich tritt auch der Parallelismus zwischen der geringen oder auch mangelnden Oberflächenaktivität der anorganischen Säuren und Basen sowie der anorganischen und organischen Neutralsalze und ihrem geringen Durchdringungsvermögen in vielen Fällen deutlich zutage. Nehmen wir noch hinzu, daß der Oberflächenanreicherung an die Grenze Wasser—Luft oft die Oberflächenanreicherung an die Grenze zwischen Luft und flüssige oder feste Stoffe, wie etwa Tierkohle, Glaspulver oder Seide entspricht (S. 169), so wird die Bedeutung des Traubeschen Hinweises ohne weiteres einleuchten.

Ein weiterer Einfluß, welchen wasserlösliche Stoffe auf die Eigenschaften ihrer Lösungen ausüben, und welchem nach J. Traube die Permeabilität bis zu einem gewissen Grade symbat ist, ist die Verringerung der Löslichkeit, welche ein zweiter mit in der wässerigen Lösung befindlicher Stoff erfährt. Auch dieser Parallelismus ist aus

---

[1]) J. Traube, Pflügers Arch. **105**, 541 (1904) u. **123**, 419 (1908); Verhandl. d. d. physik. Ges. **10**, 880 (1909); Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 86 (1909).

einer früher angeführten Tabelle über die Löslichkeitsverminderung bei Li_2CO_3 durch organische Nichtleiter deutlich zu ersehen (S. 291). Dort wurde auch gesagt, daß ebenfalls die Löslichkeit der hydrophilen Kolloide in ähnlicher Weise von den organischen Nichtleitern beeinträchtigt wird; näheres hierüber wird noch weiterhin (Kap. 8) mitgeteilt werden.

Aus der Existenz dieser von Traube hervorgehobenen Beziehungen wäre zu folgern, daß die von Overton entwickelte Lösungstheorie der Permeabilität nicht die einzig mögliche Theorie ist, sondern daß offenbar verschiedene Erklärungsprinzipien zu Gebote stehen, unter denen die Wahl nach dem Motiv der größten Reichweite zu treffen wäre. Natürlich taucht zugleich die Frage nach dem inneren Zusammenhang dieser verschiedenen physikochemischen Eigenschaften — relativer Löslichkeit im organischen Lösungsmittel, Oberflächenaktivität, Größe der Löslichkeitsbeeinflussung — auf, eine Frage, die aber schon deshalb hier nicht weiter erörtert zu werden braucht, weil die physikalische Chemie eine klare Antwort darauf noch nicht gegeben hat.

J. Traube hat nun für die Erklärung der Zellpermeabilität den Hauptnachdruck auf die Oberflächenaktivität gelegt oder, wie er sagt, auf den Haftdruck der Stoffe. Das Gibbs-Thomsonsche Theorem lehrt ja, daß, je mehr ein Stoff die Oberflächenspannung seiner Lösung erniedrigt, er sich um so mehr in ihrer Oberfläche ansammeln muß; er haftet dann also um so weniger fest in der Lösung, sein Haftdruck ist umso kleiner. Den Zusammenhang zwischen Haftdruck und Permeabilität stellt sich Traube danach folgendermaßen vor: An der Grenze zwischen Lösung und Protoplasma müssen sich die Stoffe nach Maßgabe ihres Haftdruckes ansammeln, am reichlichsten diejenigen mit geringem Haftdruck, am wenigsten die mit großem Haftdruck. Die Stoffe mit geringem Haftdruck haben dann natürlich die bessere Chance, vom Protoplasma aufgenommen zu werden, als die Stoffe mit großem Haftdruck. Dabei ist aber wohl zu beachten, was ursprünglich von Traube übersehen wurde, daß es nicht auf die Oberflächenspannung der Lösungen gegen Luft ankommt, sondern auf die Oberflächenspannung gegen den Protoplasten, oder in der gebräuchlicheren Ausdrucksweise: auf die Adsorbierbarkeit an der Protoplasmagrenzfläche, und die Oberflächenspannung der Lösungen gegen Luft, stalagmometrisch oder mit der Methode der kapillaren Steighöhe gemessen, ist zwar in vielen Fällen ein brauchbarer Maßtab für die Fähigkeit der gelösten Stoffe, die Zelloberfläche zu durchdringen, aber durchaus nicht in allen Fällen. Die Dinge liegen hier genau so wie bei den anorganischen Adsorbentien; ursprünglich war man der Meinung, daß

die chemische Natur des Adsorbens keine wesentliche Rolle spiele, und daß die Oberflächenspannungen gegen die festen und flüssigen Adsorbentien den Oberflächenspannungen gegen Luft symbat seien (s. S. 169). Aber daß dies nicht der Fall ist, lehrt z. B. die früher (S. 170) zitierte Erfahrung, daß Traubenzucker trotz seiner Oberflächeninaktivität, d. h. obwohl er die Oberflächenspannung des Wassers gegen Luft nicht ändert, an Tierkohle kräftig adsorbiert wird. Wenn also beispielsweise die Aufnahme basischer und saurer Farbstoffe in die lebenden Zellen von ihrer Oberflächenaktivität in Bezug auf die Grenzfläche Wasser—Luft ganz unabhängig vor sich geht (Höber[1]), Traube und F. Köhler[2])), so könnte trotzdem die verschiedene Geschwindigkeit, mit der die basischen und sauren Farbstoffe die Zellen durchdringen, auf verschiedener Adsorbierbarkeit am Protoplasma beruhen (siehe dazu S. 532). Ferner üben die wässerigen Lösungen der drei isomeren Oxybenzoesäuren auf die Grenzflächenspannung gegen Luft keinen Einfluß aus (Böeseken und Waterman[3]); trotzdem ist die Permeabilität, gemessen an der Giftigkeit für Schimmelpilze oder an der Hemmung der Atmung nitrifizierender Bakterien[4]), für die *o*-Oxybenzoesäure (Salizylsäure) weit größer als für die *m*- und *p*-Verbindung. Dieser Unterschied kann vom Standpunkt der Lipoidtheorie ohne weiteres erklärt werden, da der Verteilungsfaktor Öl: Wasser nach Böeseken und Watermann bei der *o*-Verbindung viel größer ist als bei der *m*- und *p*-Verbindung. Um die Tatsachen auch der Adsorptionstheorie der Permeabilität einzufügen, müßte man annehmen, daß auch die Adsorbierbarkeit an der Grenzfläche Wasser—Protoplasma sich entsprechend abstuft, wobei sich dann von selbst wiederum die Vorstellung ergäbe, daß die adsorbierende Protoplasmaoberfläche ölartige Beschaffenheit hätte. Wir endeten also wiederum bei einer Lipoidtheorie der Plasmagrenzfläche, nur daß das Lipoid bei dieser Betrachtungsweise nicht als Lösungs-, sondern als Adsorptionsmittel aufträte. Dazwischen ist aber, wie wir sahen (s. S. 492 u. 496), nicht ganz leicht zu unterscheiden. Indessen mangelt es in diesem wie in anderen Fällen noch an den nötigen Beweisen für die Adsorptionstheorie; der Einfluß auf die Grenzflächenspannung Wasser—Protoplasma ist bisher noch weniger untersucht als die Verteilung zwischen Wasser und Lipoid.

---

[1]) Höber, Biochem. Zeitschr. **67**, 420 (1914).

[2]) Traube u. F. Köhler, Internat. Zeitschr. f. physik. chem. Biol. **2**, 197 (1915).

[3]) Böeseken u. Waterman, Versl. Akad. Wetensch. Amsterdam. 1912; Kolloidzeitschr. **11**, 58 (1912).

[4]) Meyerhof, Pflügers Arch. **165**, 229 (1916).

Es gibt aber andere Feststellungen, die der Adsorptionstheorie der Permeabilität eine gute Stütze bieten können. Es wurde früher (s. S. 168) ein von Traube entdecktes Gesetz erwähnt, nach dem die oberflächenaktiven Stoffe, die die Glieder einer homologen Reihe bilden, die Oberflächenspannung des Wassers gleich stark herabsetzen, wenn ihre Konzentrationen mit wachsender Länge der *C*-Kette im Verhältnis $1:3:3^2:3^3$...... abnehmen. Diese selbe Kapillarregel von Traube macht sich nun auch bei physiologischen Vorgängen bemerkbar, vorausgesetzt, daß es sich bei den beteiligten oberflächenaktiven Stoffen um solche handelt, die chemisch indifferent sind, d. h. nicht ein besonderes Maß chemischer Affinität gegenüber den Zellbestandteilen äußern, sondern vorwiegend durch physikalische Beziehungen wirksam sind. Traube[1]) zitierte dafür Narkoseversuche von Overton[2]) an Kaulquappen, von Fühner[3]) an Seeigeleiern. Die molekularen Konzentrationen einiger Ketone und Ester, die eben zur Narkose der Kaulquappen ausreichen, haben z. B. die in der folgenden Tabelle angegebenen Werte; die zweite Zahlenreihe lehrt, daß von einem Glied einer homologen Reihe zum anderen die Molenzahl ungefähr um das Dreifache abnimmt:

	narkot. Grenzkonz. in Molen pro l	Quotienten der aufeinanderfolgenden Werte
Aceton	0·26	
Methylaethylketon	0·09	3·0
Diaethylketon	0·029	3·0
Methylazetat	0·08	
Aethylazetat	0·03	2·7
Propylazetat	0·0105	2·9
Isobutylazetat	0·057	
Isoamylazetat	0·019	3·0

Daraus folgt also, daß bei den Gliedern einer homologen Reihe die Lösungen gleicher narkotischer Kraft die gleiche Oberflächenspannung haben oder isokapillar sind. Die Traubesche Kapillarregel beherrscht auch die Änderung des Heliotropismus von Copepoden durch Alkohol nach J. Loeb[4]). Sie gilt ferner nach Fühner und Neubauer[5]) bei der Hämolyse durch oberflächenaktive Alkohole, Urethane und Ester. Die folgende Tabelle enthält Angaben über die Hämolyse durch einige

[1]) Traube, Pflügers Arch. **105,** 541 (1904).
[2]) Overton, Studien üder die Narkose, Jena 1901.
[3]) Fühner, Arch. f. exper. Path. **51,** 1 (1903); **52,** 69 (1904).
[4]) J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **23,** 93 (1909).
[5]) Fühner u. Neubauer, Arch. f. exper. Pathol. **56,** 333 (1907).

flüssige Ketone aus der Terpenreihe nach Ishizaka[1]); darin zeigt die zweite Zahlenreihe aufs schönste, daß die Lösungen, die nach 24stündiger Einwirkung Grenzhämolyse erzeugen, isokapillar sind. Die dritte Zahlenreihe lehrt aber, daß auch hier wieder, wie das ja auch schon früher gezeigt wurde (s. S. 498), die Hämolysierfähigkeit der Löslichkeit in ölartigen Stoffen symbat ist.

	hämolyt. Grenzkonz. in Millimol pro l	Oberflächenspannung bezogen auf Wasser = 1	relative Öllöslichkeit
Menthenon	3·95	0·82	0·066
Carvenon	3·82	0·82	0·067
Carvon	3·34	0·85	0·114
Dihydrocarvon	2·96	0·82	0·147
Carvotanazeton	2·24	0·83	0·173
Menthon	1·95	0·82	0·222
Tetrahydrocarvon	1·62	0·83	0·256

Sehen wir nun Narkose und Hämolyse als Folgen des Eindringens der Stoffe an — was im folgenden Kapitel näher erörtert werden wird — so können wir die angeführten Ergebnisse als Stützen der Adsorptionstheorie der Permeabilität werten.

Es gilt aber nicht durchweg, daß die physiologisch äquivalenten Lösungen oberflächenaktiver Stoffe isokapillar sind. Traube[2]) selbst hat z. B. folgende Hämolyseversuche veröffentlicht:

	hämolyt. Grenzkonz. in Molen pro l	kapill. Steighöhe (Wasser = 91·5) der wirksamen Lösungen	relative Viskosität der wirksamen Lösungen
Propionitril	0·75	61·0	56
Methylazetat	1·30	55·0	42
Azeton	3·00	54·5	42·5
Methylalkohol	8·6	54·5	52
Methyläthylketon	1·1	54·0	76
Äthylalkohol	4·1	49·7	159
Propylalkohol	1·4	49·1	274
Isoamylalkohol	0·175	43·2	540
Dimethyläthylkarbinol	0·67	41·9	611

Dabei wurden diejenigen Konzentrationen ausprobiert, welche sofort Hämolyse erzeugen. Man sieht, daß die so wirkenden Lösungen keineswegs die gleiche Oberflächenspannung besitzen. Untersucht man aber weiter ihre Viskosität, so findet man, daß zwischen Reibung und Oberflächenspannung eine gewisse Reziprozität besteht. Traube faßt dies so auf, daß, wenn die wirksamen Stoffe entsprechend

[1]) Ishizaka, Arch. f. exper. Pathol. **75**, 194 (1914).

[2]) Traube, Biochem. Zeitschr. **10**, 371 (1908); s. ferner B. Kisch, Internat. Zeitschr. f. physik. chem. Biol. **1**, 60 (1914); ferner Fühner, Zeitschr. f. Biol. **57**, 465 (1912).

ihrer Oberflächenaktivität in der Grenzfläche zwischen Lösung und Protoplasten stark angereichert werden, sie visköse Hüllen um die Zellen bilden, welche je nach der Größe der Reibung den hämolytischen Vorgang verzögern können. Die Viskosität hat also einen Einfluß auf den zeitlichen Verlauf. Diese Auffassung wird durch Versuche von Nothmann-Zuckerkandl[1] unterstützt, in denen diejenigen oberflächenaktiven Stoffe ausprobiert wurden, welche nach verschieden langer Zeit die Protoplasmaströmung in Vallisneria-Zellen aufzuhalten vermögen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse mit einwertigen Alkoholen:

	Oberflächenspannung bei Stillstand der Strömung	
	nach wenigen Minuten	nach 24 Stunden
Methylalkohol	0·780	0·880
Äthylalkohol	0·700	$>$ 0·782
n-Propylalkohol	0·599	0·793
i-Propylalkohol	0·611	0·742
n-Butylalkohol	0·66—0·62	0·84—0·73
i-Butylalkohol	0·638	0·777
tert. Butylalkohol	0·518	0·794
i-Amylalkohol	0·551	0·726
sek. Amylalkohol	0·555	0·641
tert. Amylalkohol	0·590	0·690
Heptylalkohol	0·555	0·704
Oktylalkohol	0·513	0·807

Man sieht, daß, wenn man die Konzentrationen aufsucht, die in wenigen Minuten die Protoplasmaströmung zum Stillstand bringen sollen, man von den höheren visköseren Alkoholen relativ größere Konzentrationen nötig hat als von den niedrigen. Wenn man aber Lösungen ausprobiert, die erst nach 24 Stunden die Strömung sistieren, dann findet man, daß die Abweichungen von der Isokapillarität erheblich kleinere sind.

Ein Gegenstück zu dem Hämolyseversuch bilden Versuche von Czapek[2]) über Gerbstoffexosmose bei Pflanzenzellen, welche wegen weiterer aus den Ergebnissen gezogener Konsequenzen hier noch unser Interesse in Anspruch nehmen. Auch Czapek suchte die Konzentrationen indifferenter oberflächenaktiver Verbindungen auf, die die normale Semipermeabilität aufheben, und wie man bei den Blutkörperchen dafür als bequemsten Indikator das Hämoglobin wählt, so wählte er den Gerbstoff, der schon in sehr kleinen Mengen mit Koffein nachgewiesen werden kann; als Untersuchungsobjekt bevorzugte er die Mesophyllzellen von Echeveria. An den die Grenzkonzentrationen enthaltenden Lösungen maß er dann mit Hilfe seines Kapillarmano-

---

1) Nothmann-Zuckerkandl (unter Czapek), Biochem. Zeitschr. **45**, 412, (1912).

2) Czapek, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **28**, 159 u. 480 (1910); Methode zur direkten Bestimmung der Oberflächenspannung der Plasmahaut von Pflanzenzellen Jena 1911.

meters (s. S. 158) die Oberflächenspannung gegen Luft. So gelangte er u. a. zu folgenden Ergebnissen:

	Oberflächenspanng.d. Grenzkonz., bezogen auf Wasser = 1		Oberflächenspanng.d. Grenzkonz., bezogen auf Wasser = 1
Methylalkohol	0·70	Aethylaether	0·68
Aethylalkohol	0·67	Azeton	0·69
n-Propylalkohol	0·675	Methylaethylketon	0·685
i-Propylalkohol	0·69	Methylpropylketon	0·705
n-Butylalkohol	0·69	Aethylformiat	0·69
i-Butylalkohol	0·665	Aethylazetat	0·69
sek. Butylalkohol	> 0·665	Methylazetat	(0·74)
tert. Butylalkohol	ca. 0·64	Aethylurethan	0·68
i-Amylalkohol	> 0·66	Aethylalkohol	< 0·71
sek. Amylalkohol	> 0·655	Diglyzerinessigsäureester	> 0·67
tert. Amylalkohol	0·66	Triacetin	ca. 0·675

Die Gerbstoffexosmose beginnt also übereinstimmend in zahlreichen Fällen ganz unabhängig von der chemischen Natur der wirkenden Agentien in isokapillaren Lösungen und zwar dann, wenn die Oberflächenspannung auf etwa 68 % des Wasserwertes herabgedrückt ist. Wir haben also eine völlige Analogie mit den S. 510 angeführten Hämolyseversuchen.

Freilich konstatierte Czapek auch einige Ausnahmen von der Regel, so bei Azetonitril und Nitromethan, die schon bei dem Spannungswert 0·82 bzw. 0·89 die Gerbstoffexosmose bewirkten; das dürfte aber darauf zurückzuführen sein, daß diese Stoffe gegenüber den Zellen chemisch nicht indifferent sind. Auch für Chloroform, Chloralhydrat, Aethylenglykol und Glyzerin wurden unverhältnismäßig hohe Spannungswerte gefunden, was aber zum Teil nach Traube[1] auf sekundäre Umstände zurückzuführen ist, zum Teil wohl auch damit zusammenhängen kann, daß die Oberflächenspannung gegen Luft nicht mit der Oberflächenspannung gegen das Protoplasma symbat zu sein braucht (s. S. 508). Im großen ganzen ist aber das häufige und weit überwiegende Vorkommen des Grenzwertes 0·68 sehr bezeichnend.

Czapek hat nun dafür eine Deutung versucht. Er fand nämlich weiter, daß auch Emulsionen von Tributyrin, Natriumoleat, Rizinolein, Cholesterin oder Lecithin Gerbstoffexosmose hervorrufen, sobald ihre Grenzflächenspannung durch genügende Konzentrierung den Wert 0·68 erreicht hat, und daß mit den Glyzeriden der ungesättigten Fettsäuren, wie Triolein, Rizinolein, Linolein überhaupt keine Emulsionen mit

[1] Traube, Pflügers Arch. **153**, 307 (1913). Siehe dazu ferner Vernon, Bioch. Z. **51**, 1 (1913).

niedrigerer Spannung als 0·68 erzeugt werden können. Er zog daraus den Schluß, zu dem wir schon S. 505 gelangten, daß sich entsprechend dem Gibbs-Thomsonschen Theorem in der Oberfläche des Protoplasmas eine Emulsion von Ölteilchen bildet, und wenn sich nun weiter ergibt, daß diese Oberflächenschicht in Lösungen aller möglicher oberflächenaktiver Stoffe, die selber den Spannungswert 0·68 haben, defekt wird, so daß der Zellinhalt austritt, so dürfte das darauf beruhen, daß infolge der Gleichheit der Spannungen zwischen den Ölteilchen und ihrem Dispersionsmittel die Emulsion ihre Stabilität verliert[1]).

Weiterer Beachtung bedarf es dann im Zusammenhang dieser Betrachtungen, daß, wie die vorher angegebenen verschiedenen Tabellen lehren, die Zytolyse keineswegs überall und unter allen Bedingungen erfolgt, wenn die relative Grenzflächenspannung der aktiven Lösungen den Wert 0·68 erreicht hat. Ein gutes Beispiel dafür bilden auch die Untersuchungen von B. Kisch[2]) über die Exosmose von Invertin und die Hemmung der Keimfähigkeit bei der Hefe. Hier ergab sich nämlich, daß die Schädigung immer erst dann eintrat, wenn die Grenzflächenspannung der aktiven Lösung auf die Hälfte des Wasserwerts gesunken war, wie die folgende Tabelle lehrt:

	Schädigende Konzentration		Schädigende Grenzfl.-Spannung (Wasser = 1)
	in Vol. %	in Mol pro l	
Methylalkohol	45	11,16	0·51
Aethylalkohol	28	4,8	0·48
Propylalkohol	9—10	1,34	ca. 0·49
i-Butylalkohol	5	0,54	ca. 0·495
i-Amylalkohol	2	0,14	0·49
Azeton	33—35	—	ca. 0·50
Methylaethylketon	15—17	—	ca. 0·50
Methylpropylketon	8	—	ca. 0·505

Hier ist also der kritische Spannungswert 0·5. Kisch deutet dies so: er fand, daß die konzentrierten Emulsionen von Lezithin und Cholesterin eine Oberflächenspannung von etwa 0·5 besitzen, während bei den konzentrierten Emulsionen der Glyzeride der ungesättigten Fettsäuren, wie wir eben sahen, nach Czapek der Wert mindestens 0·68 beträgt; es wäre also anzunehmen, daß die höhere Widerstandsfähigkeit der Hefe darauf beruht, daß in ihrer Plasmahaut vorwiegend

[1]) Siehe hierzu: Koltzoff, Anatom. Anzeiger **41,** 201 (1912), Vernon l. c. Czapek, Intern. Z. f. physik. chem. Biol **1,** 108 (1914).

[2]) B. Kisch, (unter Czapek), Bioch. Z. **40,** 152 (1912).

ezithin und Cholesterin als Lipoide enthalten sind, während bei den cheveriazellen u. a. die Oberfläche mehr von Fetten vom Typus des rioleins gebildet würde. Ob das zutrifft, bedarf, wie vieles in diesem orschungsgebiet, der weiteren Durcharbeitung.

Nach all dem kann also die Adsorptionstheorie der Permebilität wohl mit der Lipoidtheorie konkurrieren; ja man kann icht einmal von Konkurrenz reden, insofern es auf eine Adorption an einer lipoidhaltigen Protoplasmagrenzschicht anommt und die Trennungslinie zwischen Adsorption und Verilung schwer zu ziehen ist. Nur wenn man das Verhalten der ipoidunlöslichen", nichteindringenden Stoffe betrachtet, so wie es ch nach dem Verlauf der osmotischen Experimente und der chemihen Analyse darstellt, dann erscheint die Lipoidtheorie als die leiungsfähigere. Nach der Adsorptionstheorie bildet die Anreicherung der Protoplasmaoberfläche bloß eine Erleichterung, eine Beschleuniıng für das Durchtreten, und daß es auch Stoffe gibt, die nicht durcheten, ist daher nicht zu erwarten. Aber wir fanden ja, daß Zucker, exite, Salze und andere Stoffe Pflanzenzellen dauernd plasmolysieren ler Muskeln dauernd zum Schrumpfen bringen können, daß Salze ıd Säuren dauernd im Zellsaftraum von lebenden Pflanzenzellen geeichert werden, daß zwischen Blutkörperchen oder Muskelinhalt und m sie umspülenden Plasma dauernd Unterschiede im Gehalt an anganischen Salzen bestehen. Die Lipoidtheorie gibt dafür die einche Erklärung der Unlöslichkeit im lipoiden Lösungsmittel. Die Adrptionstheorie könnte aber auch dieser Gruppe von Erscheinungen recht werden, wenn in geeigneten Modellversuchen gezeigt würde, ıß, entsprechend der früher (S. 487) angeführten Ansicht von Tinker, ch auch bei einem porösen Adsorbens die Durchlässigkeit nach der renzflächenspannung richtet und dies Adsorbens gegenüber Stoffen, e seine Grenzflächenspannung gegen Wasser vergrößern, sogar die genschaften einer semipermeablen Membran erhält. Die an erster elle diskutierte Porentheorie der Durchlässigkeit würde alsdann mit r Adsorptionstheorie verschmelzen.

Vitalfärbung. Es ist nun schon mehrfach darauf hingewiesen orden, daß ein besonders einladendes Verfahren, sich über die Pereabilität der Zellen Aufschluß zu verschaffen, in der sogenannten talfärbung gegeben ist, und die Versuche über die vitale Färbbarit der Zellen sind in der Tat schon seit Jahrzehnten vorzugsweise den Dienst der Erforschung des Mechanismus der physiologischen offaufnahme gestellt worden. Wenn darüber erst an dieser Stelle

und gesondert berichtet wird, nachdem bereits die Permeabilität der einzelnen Zellen- und Gewebsarten für die übrigen Stoffe zur Sprache gebracht ist und Theorien der Permeabilität aus den Ergebnissen hergeleitetet wurden, so darf dies wohl damit gerechtfertigt werden, daß es sehr lehrreich ist, an Hand der mit Hilfe der Färbemethoden gemachten Feststellungen noch einmal auf die soeben gewonnenen theoretischen Ergebnisse, auf die Lipoid-, die Adsorptions- und auch die Porentheorie zurückzublicken und zu prüfen, inwieweit sich dies neue, sehr große, unter einem einheitlichen methodologischen Gesichtspunkte erarbeitete Material in die theoretischen Vorstellungen einpassen läßt; es wird sich dann zeigen, daß die Farbexperimente noch ganz neue Fragen, die das Permeabilitätsproblem angehen, auf die Tagesordnung gebracht haben, aber es wird sich gerade dadurch auch von neuem zeigen, daß wir von einem klaren Einblick in die Gesetze der Stoffaufnahme noch weit entfernt sind. Vor 20 Jahren hatte es allerdings den Anschein, als würde die Permeabilitätsfrage durch die Ergebnisse der Vitalfärbung um einen großen Schritt gefördert, als Overton gerade seine Studien über Vitalfärbung als einen Eckpfeiler seiner Lipoidtheorie hinstellte. Danach wurden aber die schärfsten Angriffe gegen die Theorie speziell von Seiten der Farbexperimentatoren gerichtet, und auch heute begegnet die Lipoidtheorie von dieser Seite ihrer stärksten Gegnerschaft. Trotzdem wird im Folgenden das ganze Erfahrungsmaterial vom Standpunkt der Theorien und in erster Linie vom Standpunkt der Lipoidtheorie aus betrachtet werden.

Die besonderen Schwierigkeiten, mit denen man bei Untersuchung und Deutung der Vitalfärbung zu kämpfen hat, beruhen darauf, daß die organischen Farbstoffe eine sehr komplizierte Struktur haben. Ihr Molekulargewicht ist relativ hoch, so hoch, daß viele Farbstoffe in Lösung hinsichtlich ihrer Diffusibilität, ihrer Fällbarkeit durch Elektrolyte, ihrer Adsorbierbarkeit ein ausgesprochen kolloidales Verhalten zeigen, und andere nach Zsigmondys Ausdrucksweise wenigstens Semikolloide darstellen. Insbesondere gehören die Farbstoffe zumeist zur Gruppe der Kolloidelektrolyte (s. S. 216) und sind als solche mehr oder weniger dissoziiert; sie neigen zum Teil aber auch zur Polymerisation und sind zum Teil hydrolysiert[1]. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß sie z. T. auch Indikatoreigenschaften haben, ihre Farbe

[1] Siehe hierzu W. Biltz, Zeitschr. f. physik. Chem. **68,** 357 (1909); Biltz u. Vegesack, ebenda **73,** 481 (1910); Biltz u. Pfenning, ebenda **77,** 91 (1911); Biltz, Gedenkboek van Bemmelen 1910; Wo. Ostwald, Kolloidzeitschr **10,** 97 1912).

also den Einflüssen der Reaktion in den Zellen und in deren Umgebung unterliegt, daß sie z. T. durch Reduktion entfärbt oder sonstwie leicht chemisch umgewandelt werden. Ihre färberischen Fähigkeiten werden ferner von den Eiweißkörpern mit beeinflußt, wie wir schon bei Gelegenheit der Erörterung von Sörensens Indikatorstudien hörten, als vom „Eiweißfehler" der Indikatoren die Rede war (s. S. 115); nach Walbum[1]) verschwindet die Farbe mancher Indikatoren sogar völlig bei Gegenwart größerer Eiweißmengen. Endlich ist zu beachten, daß die Farben als Produkte der Technik öfter große und für unsere Zwecke bedenkliche Beimengungen enthalten, wie namentlich Salze, darunter auch Salze mit mehrwertigem Kation, die nicht bloß als Zellgifte gefährlich sind, sondern, wie wir noch sehen werden (Kap. 9), in kleinen Mengen die Permeabilität der lebenden Zelle sehr stark verändern, sowohl steigern wie verringern können. Hinzu kommt, daß Zusätze mehrwertiger Ionen die Anfärbbarkeit mancher Strukturen durch elektrische Adsorption aktivieren können, so wie es etwa in den früher (S. 194) angeführten Versuchen von Pelet-Jolivet bei Seide, Wolle u. a. der Fall ist[2]). Trotz all dieser Mißlichkeiten kann man sich von den Farbexperimenten nicht zurückschrecken lassen, weil sie für unsere Fragestellungen den großen Vorteil bieten, daß man den Eintritt sehr kleiner Stoffmengen ins Zellinnere mit Leichtigkeit direkt sehen kann. Es bedarf aber stets einer sorgfältigen Prüfung des Versuchsmaterials.

Die Lipoidtheorie der Vitalfärbung. Overtons[3]) Lipoidtheorie der Vitalfärbung baut sich, wie schon einmal (S. 493) gesagt wurde, auf eine alte und berühmte Beobachtung von Paul Ehrlich[4]) auf, daß nämlich Farbbasen ebenso wie ungefärbte organische Basen häufig zugleich „neurotrop" und „lipotrop" sind, und daß die Überführung der Basen in die entsprechenden Sulfosäuren die Affinität zur Nervensubstanz, die Neurotropie, ebenso wie die Lipotropie zum Verschwinden bringt. Overton fügte eigentlich nur noch hinzu, daß Lipotropie, d. h. relative Fettlöslichkeit, nicht bloß Neurotropie bedingt, sondern Cytotropie überhaupt, also Eignung zur Vitalfärbung im allgemeinen, und daß man sich den Zusammenhang so erklären könne, daß die Plasmahaut einer fettartigen Haut zu vergleichen sei. Diese Annahme lag

---

[1]) Walbum, Biochem. Zeitschr. **48**, 291 (1913).

[2]) Siehe dazu P. Mayer, Zeitschr. f. wiss. Mikr. **34**, 305 (1918).

[3]) Overton, Jahrb. f. wiss. Bot. **43**, 669 (1900); ferner Pflügers Arch. **92**, 115 (1902).

[4]) P. Ehrlich, Therap. Monatshefte, März 1887; Konstitution, Verteilung u. Wirkung chemischer Körper. Leipzig 1893.

für ihn um so näher, als seine ausgedehnten Permeabilitätsstudien an nicht gefärbten gelösten Stoffen, wie wir sahen, bereits zu der gleichen Hypothese der Fettnatur der Plasmahaut geführt hatten. Als sich dann aber herausstellte, daß die Vitalfarben in Öl und auch in anderen aliphatisch- und aromatisch-organischen Lösungsmitteln oft unlöslich sind, dagegen durch Zusatz von „Lipoiden" d. h. vor allem von Cholesterin und Lezithin, aber auch von Protagon und Cerebrin in den genannten Lösungsmitteln löslich werden, deutete er die Plasmahaut speziell als Lipoidhaut (s. S. 495). Overton erkannte aber bereits, daß keineswegs die lipotropen und cytotropen Farben ohne Ausnahme Farbbasen sind, sondern daß auch einzelne Sulfosäurefarbstoffe diese Eigenschaften besitzen, wie Methylorange, Tropäolin 00 und Tropäolin 000. Den Zusammenhang zwischen Lipotropie und Cytotropie konstatierte er im wesentlichen auf Grund von Prüfungen der absoluten Löslichkeit der Farben in Lipoidgemischen, und darin sind ihm spätere Untersucher meist gefolgt, anstatt die relative Löslichkeit, auf die es allein ankommt, also die Verteilung zwischen lipoider und wässeriger Phase zu bestimmen. Dieser Irrtum hat bessere Einsichten verzögert; denn man stieß so auf manche Ausnahmen von der Regel, welche in Wirklichkeit keine sind.

Wir wollen nun nacheinander den Zusammenhang von Lipoidlöslichkeit und Permeabilität für basische und Säurefarbstoffe erörtern.

Weitaus die meisten basischen Farbstoffe, d. h. die Salze der Farbbasen, dringen aus stark verdünnter wässeriger Lösung leicht in die Zellen ein und werden in diesen vielfach gespeichert, bei Pflanzenzellen im Zellsaftraum etwa durch Bindung an Gerbsäure, bei tierischen Zellen an Granula, die im Protoplasma gelegen sind. Eine kleine Zahl dieser Farbbasen ist nun in der Auflösung von Cholesterin in Benzol oder Terpentin absolut unlöslich, geht aber auch beim Ausschütteln aus wässeriger Lösung nicht in diese Lipoidgemische hinein; dies gilt nach Untersuchungen von Ruhland[1]), Höber[2]) und Garmus[3]) für Methylengrün Krist. I, Methylgrün, Thionin und Methylenazur. Prüft man die Lipoidlöslichkeit durch Ausschütteln mit Lezithin in Benzol oder Xylol, so verringert sich die Zahl der Ausnahmen; nach v. Möllendorff[4]) ist unter einer größeren Zahl von Farbbasen

[1]) Ruhland, Jahrb. f. wiss. Bot. **46**, 1 (1908).

[2]) Höber, Bioch. Zeitschr. **20**, 56 (1909); Höber u. Nast, ebd. **50**, 418 (1913).

[3]) Garmus, Z. f. Biol. **58**, 185 (1912). Siehe ferner Nirenstein, Pflügers Arch. **179**, 233 (1920).

[4]) v. Möllendorff, Arch. f. mikr. Anat. **90**, Abt. I 503 (1918).

allein das Methylgrün 00 in Lezithinxylol unlöslich. Aber der Vergleich der Vitalfärbung mit der relativen Anfärbbarkeit des Lezithinxylols ist weniger beweisend, da diese lipoide Lösung sich beim Schütteln mit Wasser offenbar durch Aufnahme von Quellungswasser in die Lecithinteilchen trübt und die Anfärbung dieser Emulsion natürlich nicht eindeutig ist. Das Gleiche gilt für Overtons Verfahren, Lezithinbrocken in den Farblösungen zu suspendieren und ihre Farbstoffspeicherung zu beobachten. So lassen sich also die Einwendungen gegen die Lipoidtheorie, die aus dem Verhalten gegen die Cholesteringemische hergeleitet werden, zunächst nicht entkräften.

Auf der anderen Seite sind basische Farben gefunden, welche trotz sehr großer Lipoidlöslichkeit auffallend schlecht von manchen Zellen aufgenommen werden. Dies gilt nach Ruhland[1]) gegenüber Pflanzenzellen hauptsächlich für Baslerblau *R* und *BB*, für Nachtblau und für Viktoriablau *B* und 4*R*. Hier ist die Aufnahme aber zweifellos besonders erschwert dadurch, daß diese Farbstoffe sämtlich erstens sehr schwer löslich und, was wichtiger ist, daß sie hochkolloidal sind und infolgedessen auch sehr leicht durch Elektrolyte ausgeflockt werden. Trotzdem läßt sich nachweisen, daß sie, wenn auch nicht pflanzliche, so doch tierische Zellen, wie Zungen-, Darm- und Nierenepithelien vom Frosch und Infusorien aus dem Froschdarm (Höber u. Nast l. c.), sowie Paramaezien (Nirenstein l. c.) vital färben. Ob es weiterhin gelingen wird, auch die Färbbarkeit pflanzlicher Zellen noch nachzuweisen, bleibt abzuwarten. Möglicherweise hängt der Unterschied im Verhalten der pflanzlichen und der tierischen Zellen nur von der Umkleidung der ersteren mit einer Zellhaut ab[2]).

Wenden wir uns nun zu den Säurefarbstoffen, so sind es auch hier die Ausnahmen von der Regel, daß sie zugleich negativ cytotrop und negativ lipotrop sind, welche unser Interesse beanspruchen. Wieder hat besonders Ruhland darauf aufmerksam gemacht, daß es auch Säurefarben gibt, die trotz Löslichkeit in den genannten Lipoidgemischen nicht in die Pflanzenzellen permeieren; das gilt für die Sulfosäurefarben Echtrot *A* und Tuchrot 3 *GA*, für die Karbonsäurefarbstoffe Erythrosin, Cyanin, Rose bengale. Aber es gilt hier auch wiederum wenigstens für die Sulfosäurefarben, daß sie schwer löslich, hoch-

[1]) Ruhland, Jahrb. f. wiss. Bot. **51,** 376 (1912).

[2]) Siehe dazu Pfeffer, Unters. aus dem bot. Instit. Tübingen **2,** 179 (1886); Lepeschkin, Ber. d. d. bot. Ges. **29,** 247 (1911); Ruhland, Jahrb. f. wiss. Bot. **51,** 376 (1912); Tröndle, Arch. des sciences phys. et nat. 123 (1918); Klebs, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. 1919 B, 18.

kolloidal und sehr elektrolytempfindlich sind, und es gilt ferner, daß alle die genannten Farben nach Nirenstein den lebenden Zellkörper von Paramäcien deutlich färben; Tuchrot 3 *GA* färbt auch das Darmepithel vom Frosch, und von dem im Froschdarm parasitierenden Infusor Opalina ranarum wird nach W. Hertz[1]) nicht bloß Echtrot *A*, sondern auch eine andere hochkolloidale lipoidlösliche Sulfosäure Tuchscharlach *G* leicht aufgenommen. Wie die entsprechenden basischen Farben, so nehmen also auch diese Säurefarben gegenüber den tierischen Zellen keine Ausnahmestellung ein; ihr Verhalten widerspricht insoweit also der Lipoidtheorie nicht.

Ganz unvereinbar damit scheint es dagegen, daß es ohne allen Zweifel eine sehr große Zahl von Säurefarbstoffen gibt, die sich in jeder Hinsicht als lipoidunlöslich erweisen und trotzdem von manchen Zellen stets und reichlich aufgenommen werden. Diese Tatsache würde als ein unüberwindliches Hindernis für die Lipoidtheorie der Vitalfärbung anzusehen sein, wenn die Färbung sich nicht auf ganz bestimmte Zellsorten beschränkte, sondern so, wie es für die meisten Farbbasen gilt, eine generelle Erscheinung wäre. Wenn man z. B. einen Frosch mit einem Säurefarbstoff, etwa mit Cyanol oder Lichtgrün, überschwemmt, indem man an ihn die Farbe entweder verfüttert oder sie ihm vom Rückenlymphsack aus oder intravenös einverleibt, so wird einen stets von neuem die Blässe der meisten Organe in Erstaunen setzen, und bei der mikroskopischen Untersuchung gröberer Zupfpräparate bestätigt sich, daß fast alle Gewebe beinahe farblos sind; eine auffallendere Ausnahme davon machen eigentlich nur gewisse Nierenepithelien, in denen man reichlich Farbstoff innerhalb von Granula gespeichert findet. Ungefähr ebenso verhalten sich die Säugetiere; bei ihnen findet man außer den Nierenepithelien der Tubuli contorti nur noch einige sonst wenig in die Augen fallende Zellarten stark mit gefärbten Granula durchsetzt, nämlich die Kupfferschen Sternzellen im Interstitium der Leber und andere retikuloendotheliale Histiozyten in Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen, Nebennieren und anderen Organen, Zellen, die sämtlich dem Mesoderm entstammen [Goldmann[2])]. Aber die Anfärbbarkeit dieser Zellen mit Säurefarbstoffen ist doch nicht ganz unbeschränkt. Ich[3]) habe gefunden, daß bei der Niere eine Grenze für das Eindringen der Stoffe durch ein

[1]) W. Hertz (unter Höber), Pflügers Arch. **197** (1922).

[2]) Goldmann, Beitr. z. klin. Chirurgie **64,** 192 (1909) u. **78,** 1 (1912).

[3]) Höber u. Kempner, Biochem. Zeitschr. **11,** 105 (1908); Höber u. Chassin, Kolloidzeitschr. **3,** 76 (1908); Höber, Biochem. Zeitschr. **20,** 56 (1909).

gewisses Maß von kolloidalem Verhalten gezogen wird. Bei den Säurefarbstoffen findet man nämlich alle Übergänge von leicht diffusiblen, wenig elektrolytempfindlichen Verbindungen, deren Lösungen optisch leer sind, bis zu indiffusiblen, durch Salze gut ausfällbaren, in deren Lösungen es von Ultramikronen wimmelt; entscheidend für den Grad von Dispersität ist nach W. Biltz vor allem die Atomzahl. Wenn nun ein Säurefarbstoff von den Nierenepithelien nicht aufgenommen wird, dann ist er hochkolloidal. Die aufnehmbaren verraten ihre Anwesenheit im Zellinnern aber auf verschiedene Weise; die höchst dispersen, rasch diffundierenden Farbstoffe färben die Nierenepithelien meist nur diffus, während die gröber dispersen infolge größerer Adsorbierbarkeit stärker von den Zellbestandteilen festgehalten und dann in Granula gespeichert werden[1]). Genaueres hierüber wird bei der Darstellung der physikalischen Chemie der Harnsekretion (Kapitel 11) gesagt werden. Ein analoges Verhalten zeigen nach Schulemann[2]) auch die genannten Histiozyten; auch sie werden von den hochdispersen Säurefarben mehr diffus, von den niedrigdispersen granulär gespeichert; eine Grenze scheint aber hier dem Aufnahmevermögen nicht durch den Aufteilungsgrad gezogen zu sein.

Was folgt nun für die Lipoidtheorie aus diesen Tatsachen? Meiner Ansicht nach ist die Farbstoffaufnahme der lipoidunlöslichen Säurefarbstoffe ein ganz anderer Vorgang als die Aufnahme der lipoidlöslichen Farben; letztere erfolgt rein passiv, erstere ist der Ausdruck eines aktiven, an den Lebensprozeß der Zellen geknüpften Importvermögens. Diese Auffassung trägt vor allem der besonderen Natur der sich färbenden Zellen Rechnung; die Niere ist als ein Haupttransportorgan sicherlich im Besitze besonderer Aufnahmefähigkeiten, und die Histiozyten sind im Gegensatz zu weitaus den meisten tierischen Zellen der Phagozytose fähig; sie nehmen nicht bloß echt und kolloid gelöste Stoffe auf, sondern auch nach Art der Leukozyten gröbere Korpuskeln, wie Zinnober-, Indigo- und Tuschekörnchen, Trümmer roter Blutkörperchen und Bakterien, von fein zerteilten Substanzen auch die kolloidalen Metalle. Die Auffassung harmoniert aber auch mit den theoretischen Folgerungen aus den früher erörterten Beobachtungen über die Zelldurchlässigkeit. Denn die zu-

---

[1]) Siehe dazu v. Möllendorff, Deutsche med. Wochenschr. 1914 Nr. 11 u. 41, Anatom. Hefte **53,** 87 (1915). Ergebnisse der Physiologie **18,** 141 (1920).

[2]) Schulemann, Arch. d. Pharmazie **250,** 252 (1912), Biochem. Zeitschr. **80,** 1 (1917); Evans, Schulemann u. Wilborn, Schles. Ges. f. vaterländ. Kultur. (Naturwiss. Sekt.) 1913.

nächst sonderbar anmutende Tatsache, daß die lipoidlöslichen, leicht eindringenden Stoffe großen Teils zellfremde Gifte sind, während die Gruppe der lipoidunlöslichen und zumeist nicht merklich eindringenden Stoffe wichtige Nahrungsstoffe, wie die Zucker, Aminosäuren und Salze umfaßt, führte uns geradezu zu dem Postulat der aktiven physiologischen Permeabilität, die von den Zellen regulativ zur Deckung ihres Bedarfs in Funktion gesetzt wird, während die passive physikalische Permeabilität jederzeit vorhanden ist und die Zelle allen in ihrer Umgebung befindlichen lipoidlöslichen Verbindungen preisgibt (s. S. 504). Diese physiologische Permeabilität sehen wir nun hier bei gewissen Zellen entsprechend ihrer besonderen physiologischen Natur stets und ständig wirksam an den Sulfosäurefarbstoffen, die in ihren höher dispersen Repräsentanten mit den von der Niere andauernd transportierten anorganischen Salzen durch die Stärke ihrer elektrolytischen Dissoziation vergleichbar sind, und in ihren grobdispersen Vertretern mit den mikroskopisch sichtbaren, von den histiogenen Wanderzellen phagozytierten Teilchen. Die Einführung des Begriffs der physiologischen Permeabilität ist also keineswegs eine Ausflucht oder ein Notbehelf, um die Lipoidtheorie oder eine andere Theorie der Stoffaufnahme zu retten, wie es gelegentlich dargestellt ist, sondern eine notwendige Ergänzung der gewonnenen Vorstellungen.

Auch die Untersuchungen über die Färbbarkeit der Pflanzenzellen mit Säurefarbstoffen führen, wie mir scheint, zu der Annahme des aktiven Importes. Während Overton noch der Meinung war, daß die Säurefarbstoffe mit ganz wenigen Ausnahmen (S. 517) nicht in Pflanzenzellen einzudringen vermögen, kam E. Küster[1]) zu völlig anderen Ergebnissen, als er nicht einzelne Pflanzenzellen oder Schnitte durch Gewebe in die Farblösungen einlegte, sondern ganze Sproßteile mit ihrer Schnittfläche in die Farblösungen hineinstellte, sodaß sie sich auf dem natürlichen Weg der Gefäßbündel mit den Lösungen imbibieren konnten. Dann zeigte sich, daß sich zahlreiche Zellen anfärben, und zwar um so leichter, je weniger kolloidal der Farbstoff ist, und daß hochkolloidale Farbstoffe, wie z. B. Nigrosin, Trypanrot, Diamingrün, gar nicht aufgenommen werden. Die Versuche Küsters wurden von Ruhland[2]) bestätigt und auf sie eine Ultrafiltertheorie der Vitalfärbung aufgebaut, nach der über die Aufnehmbarkeit lediglich die Größe der Farbstoffteilchen entscheidet. Die

[1]) E. Küster, Jahrb. f. wissensch. Bot. **50**, 261 (1911); siehe auch Zeitschr. f. wissensch. Mikr. **35**, 95 (1918).

[2]) Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Bot. **51**, 376 (1912).

Plasmahaut entspricht nach Ruhland einem Ultrafilter, das gröber disperse Partikeln nicht passieren läßt, während für feindispergierte Stoffe alle Pflanzenzellen gleich durchlässig sind, und wenn verschiedene Zellarten sich verschieden stark färben oder gar manche in den Lösungen von Säurefarbstoffen ungefärbt erscheinen, so liegt das nach Ruhland nur an dem verschiedenen Speicherungsvermögen der Zellen, das oft so weit mangelt, daß die Zellen in der mikroskopischen Schichtdicke farblos aussehen, obwohl sie in Wirklichkeit Farbstoff aufgenommen haben. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt auch Bethe für die tierischen Zellen; ich werde später (Seite 528) auf seine Argumente zurückkommen. Ruhland begründete seine Theorie durch einen Vergleich zwischen dem physiologischen Färbevermögen und dem Dispersitätsgrad der Farbstoffe; den letzteren untersuchte er vor allem durch Bestimmung der Diffusibilität der Farben in 20%igem Gelatinegel (s. S. 290). In der Tat ergibt sich so ein weitgehender Parallelismus zwischen der Geschwindigkeit der Anfärbung und der Dispersität, und hochkolloidale Farbstoffe färben nach Ruhland die Zellen im allgemeinen nicht, gerade so wie ich es bereits für die Nierenepithelien gezeigt hatte. Aber daß die Dispersität nicht allein entscheidend ist, das beweisen schon die vorher genannten Feststellungen, daß hochkolloidale basische und Säurefarbstoffe, wofern sie lipoidlöslich sind, doch, wenn auch schwer, in die Zellen eindringen, wenigstens in die tierischen Zellen. Schon aus diesem Grund kann die Ultrafiltertheorie nicht die Allgemeingültigkeit haben, die Ruhland ihr zuschreibt. Was man aber vor allem gegen diese Anschauung einwenden muß, ist das, daß sie alle die zahlreichen Versuche mit nicht gefärbten molekulardispersen Stoffen außer Acht läßt, nach denen die osmotischen Eigenschaften der Zellen doch so beschaffen sind, daß man um die Annahme einer Impermeabilität garnicht herumkommt. Ferner hat neuerdings Collander[1]) mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß von Ruhlands nur scheinbarer Impermeabilität vieler Pflanzenzellen für Säurefarbstoffe, die vorgetäuscht sei durch die allzu geringe Schichtdicke der Zellen, gar nicht die Rede sein kann. Collander geht von der lange bekannten, sehr einfachen Beobachtung aus, daß Spirogyren selbst nach tagelangem Verweilen in einer dunkelblauen Cyanollösung farblos bleiben, d. h. sich unter dem Deckglas von dem dunkelblauen Grund ihrer Umgebung blendend weiß abheben, und indem er nun die blaue Außenlösung mehr und mehr verdünnte, ließ sich leicht

---

[1]) Collander, Jahrb. f. wissensch. Bot. **60**, 354 (1921).

zeigen, daß auch nach vielfacher Verdünnung die Algenfäden sich immer noch deutlich heller von dem hellblauen Untergrund abheben. Würde also der Plasmahautmantel der Zellen dem Farbstoff kein Diffusionshindernis dargeboten haben, so müßten in den wasserreichen Zellsaftraum sichtbare Farbstoffmengen eingedrungen sein. Durch diese und ähnliche Beobachtungen an anderen Pflanzenzellen ist zu beweisen, daß Farblosigkeit der Zellen in der Tat, wenn auch nicht absolute Undurchlässigkeit, so doch mindestens ein sehr geringes Maß von Permeabilität beweist, welches die Diffusion stark behindert. Nun findet Collander aber weiter, daß im Gegensatz zu Ruhlands Angaben und zu seiner Ultrafiltertheorie zahlreiche Pflanzenzellen sich auch mit hochdispersen Säurefarbstoffen nicht anfärben, oder richtiger auch nach 24stündigem Verweilen noch 8 bis 160mal weniger Farbstoff in der Raumeinheit enthalten als ihre Umgebung, und daß es nur — gerade so wie bei den Tieren — ganz bestimmte Zellarten sind, die sich mit der Farbe beladen, nämlich Zellen, welche die Leitbündel umgeben, jugendliche Zellen und Blumenblattzellen. Collander stellt sich nach all dem auf den gleichen Standpunkt wie ich, daß die besondere Anfärbbarkeit bestimmter Zellen der Ausdruck einer besonderen Aktivität, einer „physiologischen Permeabilität“ sei[1]). Die Ansicht von Ruhland, daß alle Zellen die höherdispersen Farbstoffe eindringen ließen, ist aber nach Collander wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Ruhland absterbendes Material untersuchte. Beim Absterben nimmt ja bekanntlich die Permeabilität der Plasmahaut zu (siehe Seite 388) und zwar zuerst für leichtdiffusible, dann für schwerer diffusible, wie schon de Vries wußte. Offenbar spielen sich dabei in der kolloidalen Plasmahaut Koagulationsprozesse ab; dabei wird dann Quellungswasser frei, und die Poren, die bis dahin wesentlich adsorbiertes Wasser enthielten und dadurch Stoffe ohne Oberflächenaktivität, wie die Säurefarbstoffe es sind, schwer oder nicht passieren ließen (siehe S. 487 u. 514), werden jetzt auch für Stoffe mittlerer Dispersität weit genug. Und wenn den Nierenepithelien und überhaupt den mit physiologischer Permeabilität begabten Zellen für den Import lipoidunlöslicher Stoffe eine Grenze durch ein gewisses Maß von Dispersität gezogen ist, so ist auch das wohl so zu verstehen, daß auch bei der aktiven Stoffaufnahme sich reversible Ausflockungsvorgänge in der Plasmahaut abspielen, die die Permeabilität in der genannten Weise erhöhen (siehe dazu Kapitel 9).

---

[1]) Siehe auch Nirenstein, l. c.

Die Auffassung von der besonderen Natur des Imports der lipoidunlöslichen Säurefarbstoffe ist aber auch durch direkte Versuche zu stützen. Nämlich die physiologische Permeabilität für Farbstoffe läßt sich wegnarkotisieren, die physikalische nicht. Bei Pflanzenzellen ist dies von Collander nur insoweit gezeigt, als er feststellte, daß die Färbung der Kelchblätter von Hyazinthen mit den Sulfosäurefarben Cyanol und Orange *G* durch 2% Äther oder durch 0·5—1% Chloralhydrat sehr stark zu hemmen ist. W. Hertz[1]) machte dagegen eingehendere Versuche an Opalina, dem schon vorher erwähnten Infusor, das im Froschdarm parasitiert. Da den Opalinen ein Cytostoma fehlt, müssen sie sich wohl durch ihre Leibesoberfläche hindurch ernähren, und Kozawa[2]) und Rohde[3]) machten nun die nach den allgemeinen Regeln der Vitalfärbung auffällige Beobachtung, daß — vielleicht im Zusammenhang mit dieser parasitären Lebensweise — die Opalinen fähig sind, bei Verfütterung von Säurefarbstoffen an die Frösche sich im Darm langsam damit zu beladen, sodaß sie schließlich stark und gleichmäßig durchgefärbt werden. Diese Anfärbung gelingt nach Hertz auch außerhalb des Frosches in Ringerlösung, regelmäßig aber nur, wenn man etwas Eiweiß hinzufügt; der Farbstoff wird dann vielleicht durch die Leibesoberfläche hindurch „mitgefressen", und wenn man nun noch außerdem ein Narkotikum in geeigneter Konzentration (0·03—0·05 mol. Isobutylurethan) zu der Nährlösung hinzusetzt, so werden die Opalinen reversibel gelähmt und verlieren damit zugleich die Fähigkeit, den Säurefarbstoff aufzunehmen. Man könnte meinen, das mit der Immobilisierung in der Narkose in Zusammenhang zu bringen; man könnte auch annehmen, daß das Narkotikum nicht eine Aktivität lähmt, sondern die Permeabilität physikalisch verringert, was, wie wir im nächsten Kapitel erfahren werden, bei der Narkose wohl in der Tat auch geschieht. Aber daß hier wirklich die angenommene physiologische Permeabilität wegnarkotisiert wird, folgt aus der Beobachtung von Hertz, daß, wenn man den Opalinen einen lipoidlöslichen Farbstoff bietet, wie eine Farbbase oder besser noch des Vergleichs halber einen der lipoidlöslichen und wegen ihres kolloidalen Verhaltens nur langsam eindringenden Sulfosäurefarbstoffe, wie Echtrot *A* oder Tuchscharlach *G*, die Narkose keinerlei Unterschied in der Geschwindigkeit des Farbeintritts herbeiführt[4]).

---

[1]) W. Hertz (unter Höber), Pflügers Arch. **197** (1922).

[2]) Siehe Höber, Biochem. Zeitschr. **67**, 420 (1914).

[3]) Rohde, Pflügers Arch. **168**, 411 (1917).

[4]) Siehe hierzu auch die Versuche von Tröndle, S. 429.

Hiernach scheint mir nun ein Haupteinwand, der gegen die Lipoidtheorie der Vitalfärbung erhoben worden ist, aus dem Weg geräumt; die Aufnahme der vielen lipoidunlöslichen Säurefarbstoffe durch gewisse Zellen ist eben ein Vorgang ganz anderer Art, als die Aufnahme der lipoidlöslichen. Im übrigen ist zuzugeben, daß der Stand der Frage nach dem Zusammenhang von Lipoidlöslichkeit und Vitalfärbung noch keineswegs befriedigend klar ist; denn wir vermochten nicht sicher zu entscheiden, ob es wirklich Farbbasen gibt, die gut färben, obwohl sie lipoidunlöslich sind (siehe Seite 517), und es blieb unklar, warum im Gegensatz zu den tierischen Zellen die Pflanzenzellen von gewissen lipoidlöslichen basischen und Säurefarbstoffen nicht gefärbt werden (siehe Seite 518).

Ein Teil dieser Schwierigkeiten scheint sich aber durch eine Modifikation der Lipoidtheorie beseitigen zu lassen, zu der Nirenstein[1]) gelangte. Nirenstein hat bei über 100 Farbstoffen die Färbbarkeit von Paramaezien mit der Verteilung der Farben zwischen Wasser und gewissen Lipoidgemischen quantitativ verglichen. Wie schon Overton, so konstatierte auch er, daß zahlreiche Farbbasen vital färben, obwohl sie aus wässeriger Lösung von Oliven- oder Mandelöl nicht aufgenommen werden. Setzt man dagegen Ölsäure zu dem Öl hinzu, so zeigt sich, daß, wenn man die Grenzkonzentrationen der Anfärbung der Paramaezien aufsucht und sie mit den Verteilungsquotienten Ölsäure-Öl : Wasser vergleicht, ein vollkommener Parallelismus zwischen Färbevermögen und Verteilung besteht. Ölsäure-Öl ist aber nur bei den Farbbasen ein befriedigendes Modell der Zellvorgänge, nicht bei den Säurefarbstoffen; denn Nirenstein fand unter 72 Säurefarbstoffen 21, welche die Paramaezien anfärbten, aber dabei in dem Ölsäure-Ölgemisch vollkommen unlöslich waren. Fügt man nun aber zu dem Ölsäure-Ölgemisch noch eine organische Base hinzu, — Nirenstein verwendete das Diamylamin — so gewinnt dieses Gemisch auch für die Säurefarbstoffe Speicherungseigenschaften, ohne daß die Aufnahmefähigkeit für die Farbbasen dadurch irgendwie alteriert wird, aber nur für diejenigen Säurefarbstoffe, welche auch die Paramaezien vital färben, sodaß also das Gemisch aus Diamylamin, Ölsäure und Öl in seiner Anfärbbarkeit aus wässeriger Lösung ein vollkommenes Abbild des Paramaezienzelleibes darstellt. Die Einwände, die der Lipoidtheorie aus dem freilich nicht mit genügender Sicherheit zu beurteilenden Verhalten einiger Farb-

---

[1]) Nirenstein, Pflügers Arch. **179**, 233 (1920).

basen, wie Methylengrün, Krist. I, Methylgrün, Thionin, Methylenazur gegenüber Lipoidgemischen, wie Terpentin-Cholesterin oder Xylol-Lezithin, erwuchsen (siehe Seite 517), werden hiernach sämtlich hinfällig, und bei der überraschenden Kongruenz zwischen Zell- und Modellverhalten wird man sich mit Nirenstein fragen, ob das Modell nicht tatsächlich den Zellipoiden entspricht. Nirenstein weist denn auch darauf hin, daß das käufliche Lezithin infolge teilweiser Zersetzung sowohl freie Fettsäure wie freie Base enthält; er hält aber doch damit zurück, das Lezithin geradezu als das lipoide Lösungsmittel der Zellen zu bezeichnen, sondern spricht nur ganz allgemein die Meinung aus, daß die Zellfärbbarkeit von der Anwesenheit der Fettsäure und der fettlöslichen Base abhänge.

Kann man nun nach den Erfahrungen, die Nirenstein einzig und allein an Paramaezien gesammelt hat, sein Modell als allgemein geltend ansehen? d. h. sind wir jetzt im Besitz einer zufriedenstellenden Theorie der Permeabilität für Farbstoffe? Dazu ist erstens zu sagen, daß auch jetzt zunächst noch kein Grund dafür angegeben werden kann, warum gewisse basische und Säurefarbstoffe trotz ihrer Löslichkeit in Lipoiden oder in Nirensteins Gemisch zwar tierische Zellen färben, aber in pflanzliche Zellen anscheinend nicht eindringen (siehe Seite 518). Ferner hat Collander neuerdings das Verhalten von 7 der diamylaminlöslichen Sulfosäurefarbstoffe gegenüber verschiedenen pflanzlichen Geweben geprüft und gefunden, daß diese zum mindesten auch nicht angenähert bis zum Konzentrationsausgleich sich auf die Pflanzenzellen verteilen. Collander lehnt daraufhin die modifizierte Lipoidtheorie von Nirenstein für die Pflanzenzellen ab.

Wir wollen schließlich noch die Frage aufwerfen, ob man die Theorie von Nirenstein überhaupt noch als Lipoidtheorie bezeichnen kann. In der ursprünglichen, ihr von Overton gegebenen Form spielt das Lipoid die Rolle eines reinen Lösungsmittels. Ob diese einfache Auffassung richtig ist, erschien uns aber bereits beim Studium der Verteilungsvorgänge (siehe S. 492 u. 496) zweifelhaft, und die Auffassung der lipoiden Phase als disperses System, in dem die dispergierte Phase als Adsorbens wirkt, schien ebenso gangbar. Die Theorie von Nirenstein legt nun zunächst die Vermutung nahe, daß an die Stelle der Lösungsaffinitäten zum Lipoid als Bedingungen für den Eintritt der Stoffe in die Zellen chemische Affinitäten zu treten haben; Säure wird von Base und Base von Säure angezogen. Aber diese Auffassung kann erstens natürlich nicht für das Heer von organischen indifferenten Nichtleitern gelten, und zweitens ist zu beachten, daß Ölsäure und

Diamylamin, wir wir (Seite 525) hörten, ganz unabhängig von einander ihre Einflüsse auf basische und Säurefarben ausüben, anstatt daß sie einander in der lipoiden Phase neutralisieren. Es erscheint mir daher annehmbar, daß auch sie weniger in echter Lösung chemisch als in kolloidaler Dispersion elektrisch wirken, daß ihr Einfluß auf die Verteilung also elektrostatische Adsorption ist; die negativen Ölsäureteilchen würden also die positiven Farbkationen, die positiven Basenteilchen die negativen Farbanionen festhalten.

Beiläufig sei übrigens noch ein Gewinn für die Vorstellungen über die Zellpermeabilität verzeichnet, den die Farbstudien gebracht haben; nämlich bei der genauen Prüfung zahlreicher Farbstoffe sind Nirenstein und v. Möllendorff[1]) darauf aufmerksam geworden, daß die Diffusfärbung des Protoplasmas, die neben der sehr auffälligen Speicherung der Farbstoffe in Granula bis vor kurzem meist unbeachtet blieb, nicht nur sehr häufig ist, sondern auch zur relativen Lipoidlöslichkeit (in Lezithin-Xylol) in naher Beziehung steht, nämlich im allgemeinen ihr parallel geht. Dies beweist, daß nicht nur für den Einlaß lipoidlöslicher Stoffe eine oberflächliche Lipoidhaut erforderlich ist, sondern daß auch bei Durchdringung des Protoplasmas die Lipoide mitwirken. Die Annahme einer Plasmahaut mit lipoiden Elementen (siehe S. 502) bleibt natürlich davon unberührt, insofern sie dazu gemacht wurde, um die osmotischen Eigenschaften der Zellen verstehen zu können[2]).

Die Reaktionstheorie der Vitalfärbung. Ähnlich wie die Theorie von Nirenstein rechnet auch die Reaktionstheorie von Bethe mit der wesentlichen Mitwirkung von Säure und Base im Innern der Zellen bei der Vitalfärbung; Bethe baut seine Theorie aber auf ganz anderen Grundlagen auf, als es die bisher erörterten sind. Anknüpfend an ältere Versuche von F. Hofmeister[3]) und Spiro[4]) zeigte er[5]), daß Gelatinegallerte und andre Gele sich bei alkalischer Reaktion aus der Lösung einer Farbbase mit dem Farbstoff so stark anreichern, daß die Farbkonzentration im Gel die Konzentration in der Farbflotte um

---

[1]) v. Möllendorff, Arch. f. mikr. Anat. **90**, I 463 u. 503 (1918); Ergebnisse der Physiologie 1920.

[2]) Siehe dazu von Möllendorff, Kolloidz. **23**, 158 (1918).

[3]) F. Hofmeister, Arch. f. exper. Path. **28**, 210 (1891).

[4]) Spiro, Physik. u. physiol. Selektion, Straßburg 1897.

[5]) Bethe, Hofmeisters Beitr. **6**, 399 (1905), Wiener med. Wochenschr. 1916 Nr. 14, Bioch. Zeitschr. **127**, 18 (1922). Ferner Rohde, Pflügers Arch. **168**, 411 (1917); Bethe u. Toropoff, Zeitschr. f. physik. Chem. **88**, 686 (1914).

das Vielfache übertrifft, während bei saurer Reaktion das Gegenteil eintritt; im Gleichgewichtszustand ist hier die Farbkonzentration im Gel weit geringer als in der Flotte. Umgekehrt wird die Aufnahme von Säurefarbstoffen durch die alkalische Reaktion gehemmt, durch die saure begünstigt. Die Speicherung in der Kolloidphase ist aber nicht auf das Vorhandensein des Gelzustandes angewiesen, sondern wenn man eine gewöhnliche Dialysierhülse mit einem Sol, wie Serum, Magermilch oder geschmolzener Gelatinegallerte färbt, so kann nach Bethe[1]) auch das Sol bei alkalischer Reaktion eine Farbbase sogar bis zum mehrtausendfachen der außerhalb der Hülse vorhandenen Konzentration, bei saurer Reaktion einen Säurefarbstoff bis zum mehrhundertfachen speichern, andererseits aber bei Umkehr der Reaktion so viel Farbstoff abstoßen, daß der Farbstoffgehalt weit unter den der Außenlösung sinkt. Die Erklärung für diese Verteilungseinflüsse ist in dem Ampholytcharakter von Eiweißkörpern und Gelatine zu finden, welche je nach der Reaktion als Kation oder Anion auftreten und dann je nachdem mit einem Farbanion oder einem Farbkation ein Salz bilden (s. besonders S. 261).

Bethe ist nun der Meinung, daß in analoger Weise die verschiedene Innenreaktion der Zellen die Anfärbung mit basischen und Säurefarbstoffen völlig beherrscht; das heißt nicht nur, daß die Innenreaktion für das Maß von Speicherung der einen oder anderen Farbart verantwortlich ist, sondern daß die Innenreaktion überhaupt darüber entscheidet, ob merkliche Mengen Farbstoff aufgenommen werden; denn nach Bethe sind alle Zellen für alle Farbstoffe durchlässig (soweit diese nicht allzu grob dispers sind), und eine Farblosigkeit ist nur durch entsprechend starke abstoßende Wirkungen vorgetäuscht.

Als Stütze dieser Theorie hat Bethe mit seinen Schülern teils Versuche an verschiedenen Zellarten angestellt, die sich durch ihre natürliche Innenreaktion voneinander unterscheiden, teils Versuche, in denen den Zellen künstlich von außen eine veränderte Reaktion aufgezwungen wurde. Was die ersteren anbelangt, so kam es vor allem darauf an, Zellen mit saurem Inhalt ausfindig zu machen und zu prüfen, ob sie je nach dem Grad ihrer Azidität verschieden wenig Farbbase und verschieden viel Farbsäure aufnehmen. Unter den tierischen Zellen fand Bethe[2]) dafür besonders geeignet die

---

[1]) Bethe, Biochem. Zeitschr. **127**, 18 (1922).

[2]) Bethe, Bull. de l'Institut Océanogr. Monaco Nr. 284 (1914).

Blutkörperchen von Aszidien, welche nach Henze[1]) stark sauer reagieren. Während die neutralen Körperzellen dieser Tiere reichlich Methylenblau aufnehmen, färben sich die sauren Blutzellen nur blaßblau, speichern dafür aber, wieder im Gegensatz zu den Körperzellen, Cyanol, Eriocyanin und andere leicht diffusible Säurefarbstoffe mehr oder weniger stark. Reichlich Vertreter mit saurem Zellinhalt, wenigstens mit saurem Zellsaft gibt es unter den Pflanzenzellen. Hier konstatierte Rohde[2]), daß Gewebe, in deren Preßsäften, mit der Indikatorenmethode gemessen (siehe S. 114), p_h zwischen 3 und 5·5 schwankt, wie unreife Äpfel, Rhabarberblätter, Epidermis von Nelken- und Tulpenblüten, in den Lösungen von basischen Farbstoffen innerhalb $^1/_2$—2 Stunden meist farblos bleiben, während sie diffusible Säurefarbstoffe in wenigen Minuten reichlich aufnehmen. Besonders anschaulich ist nach Rohde das Verhalten von Schnitten, in deren Zellen teils saure, teils neutrale Reaktion herrscht; hier ist das Aussehen nach der Einwirkung von basischen und Säurefarbstoffen sozusagen spiegelbildlich verschieden. Das kolloidchemische Speicherungsprinzip von Bethe scheint also in der Tat wirksam zu sein.

Anders ist dagegen meines Erachtens Bethes Ansicht zu beurteilen, daß es für die sichtliche Farbstoffaufnahme überhaupt bloß auf Speicherung (in irgend einer Form) ankomme, insofern als die Zellen an sich für alle (wenigsten feiner dispersen) Farbstoffe durchlässig seien. Wäre diese Ansicht richtig, dann dürfte man nach Bethes Modellstudien nämlich wohl erstens erwarten, daß bei neutraler Reaktion des Zellinnern auf alle Fälle merkliche Mengen Farbstoff eindringen. Das ist aber nicht der Fall. Für rote Blutkörperchen zeigte dies Wiechmann[3]) folgendermaßen: er vermischte gleiche Volumina sorgfältig mit Kochsalzlösung gewaschener Blutkörperchen und isotonische mit leicht diffusiblem Säurefarbstoff (z. B. Cyanol oder Lichtgrün) versetzte Natriumsulfatlösung, ließ 2 Stunden stehen, maß dann mit dem Hämotokriten genau das Blutkörperchenvolumen, zentrifugierte die Blutkörperchen ab und bestimmte in den überstehenden Lösungen mit dem Kolorimeter den Farbstoffgehalt. Die Rechnung ergibt alsdann, daß kein Farbstoff in die Blutkörperchen eingedrungen ist. Ja sogar dann, wenn man durch kurz dauerndes Einleiten von CO_2 die Reaktion etwas nach der sauren Seite verschiebt, ist kein Eindringen von

---

[1]) Henze, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **79**, 215 (1912); **86**, 340 (1913).
[2]) Rohde (unter Bethe), Pflügers Arch. **168**, 411 (1917).
[3]) Wiechmann (unter Höber), Pflügers Arch. **189**, 109 (1921).

Säurefarbstoff nachzuweisen[1]). Einen zweiten Einwand machte Collander; er prüfte einige Zellen mit besonders saurem Inhalt (mehr als $10^{-4} H^{\cdot}$) und fand, daß nach 20—24 Stunden die Konzentration von leicht diffusiblen Säurefarbstoffen im Zellsaft immer noch 64 mal kleiner war als in der Außenlösung. Den schwerstwiegenden Einwand gegen Bethes Annahme einer allgemeinen Durchlässigkeit für die Farbstoffe erblicke ich aber, wie schon vorher (siehe S. 522) gesagt, in der Gesamtheit der früher mitgeteilten Erfahrungen über die Permeabilität für ungefärbte Verbindungen; es ist nicht einzusehen, warum Salze, Aminosäuren und vor allem alle möglichen Nichtleiter, wie Hexosen, Hexite u. a., auf die das Speicherungsprinzip auch garnicht anzuwenden ist, sich so anders verhalten sollten; denn für sie sind die Zellen ja tatsächlich impermeabel oder mindestens sehr schwer permeabel.

Es wird übrigens auch nicht immer leicht sein, die Wirksamkeit von Bethes Speicherungsprinzip für die Farben nachzuweisen. Collander machte schon darauf aufmerksam, daß bei Pflanzenzellen die Anfärbung des Zellsafts mit Säurefarbstoff nicht regelmäßig der Intensität der sauren Reaktion entspricht. Das ist auch nicht zu erwarten; denn wenn ein Zellsaft noch so sauer ist, so wird er keinen Säurefarbstoff adsorbieren, wenn er nicht die dafür nötigen Kolloidampholyte enthält, und wieweit in der Hinsicht Variationen vorkommen, wissen wir nicht. Ferner hat uns Nirenstein, wie wir sahen, mit einem in den Zellen wirkenden Speicherungsprinzip bekannt gemacht, das zu Bethes Prinzip einen Gegensatz bildet; denn dabei bewirkt die Ölsäure im Öl nicht die Speicherung von Säurefarbstoff, sondern im Gegenteil die Speicherung von Farbbasen, und dies Prinzip wird in einer den Betheschen Färbungsversuchen äußerlich nahe verwandten Weise wirksam etwa in folgendem Vorgang: Nirenstein stellte mit Indikatoren fest, daß in Paramäcien die Nahrungsvakuole alsbald nach ihrer Ablösung vom Schlund saure Reaktion annimmt, und daß nach einiger Zeit die Reaktion plötzlich in eine schwach alkalische umschlägt. Diesem Reaktionswechsel geht ein Färbbarkeitswechsel parallel; im sauren Stadium speichert die Vakuole bis zum Mehrtausendfachen basischen Farbstoff, um beim Reaktionsumschlag sich plötzlich zu entfärben. Man darf wohl annehmen, daß, wie nach Bethes Speicherungsprinzip die durch $H^{\cdot}$-Anlagerung sich bildenden Kationen von Kolloidampholyten das Bindungsmittel für Farbanionen darstellen, so in den Versuchen von Nirenstein das kolloide Anion einer orga-

---

[1]) Wiechmann, Pflügers Arch. **194**, 435 (1922).

nischen Säure die Farbkationen anlagert. Der Nahrungsvakuole ähneln nach v. Möllendorff[1]) und Nirenstein die Zellgranula; doch kann darauf hier nicht näher eingegangen werden.

Wenden wir uns nun noch zu denjenigen Versuchen zu Bethes Reaktionstheorie, in denen angestrebt wurde, die Vitalfärbung durch Änderung der Reaktion in der Umgebung der Zellen zu beeinflussen. Voraussetzung ist für Bethe dabei natürlich, daß die Außenreaktion bis zu einem gewissen Maße die Innenreaktion mitbestimmt. Nach dem, was wir früher (siehe S. 434 u. 482) gehört haben, scheint das ja in der Tat auch möglich zu sein, wenn auch vor allem die anorganischen Säuren nur sehr langsam eindringen und leicht eine irreversible Schädigung hervorrufen. Rohde[2]) hat nun gefunden, daß sich die Färbbarkeit von Pflanzenzellen durch Übertragung in Phosphat- und Azetatpuffer von verschiedenem p_h-Wert umstimmen läßt; dabei bleiben die Zellen plasmolysierbar. So färben sich z. B. Zellen von Spargel, gelber Rübe, Saubohne, Spirogyra, in deren Preßsaft eine $H^{\cdot}$-Konzentration von etwa 10^{-7} herrscht, mit basischen Farbstoffen stark, mit Säurefarbstoffen garnicht; bringt man die Zellen aber in Azetatgemische von $p_h = 5{\cdot}66 - 4{\cdot}14$, so färben sie sich mit den basischen Farbstoffen entweder verlangsamt oder garnicht, nehmen dafür aber in kurzer Zeit reichlich Säurefarbstoff auf. Auch Paramäcien werden nach Rohde durch Azetatgemische von $p_h = 5{\cdot}66 - 5{\cdot}05$ so verändert, daß sie Säurefarbstoff speichern. Dem gegenüber hat freilich W. Hertz[3]) bei Opalinen nur feststellen können, daß in sauren Phosphatgemischen die Aufnahme von Säurefarbstoff erst dann beginnt, wenn die Tiere bereits Zeichen von Schädigung aufweisen.

Rohde[4]) hat ferner versucht, auch bei ganzen Fröschen die Innenreaktion zu verändern, und zu dem Zweck Borsäure bzw. Soda verfüttert. Erstaunlicherweise ließ sich die Säuerung auf die Weise so weit treiben, daß p_h beim Blut auf 4·2, beim Harn auf 3·0 sank, während bei Alkalisierung p_h im Blut bis 8·7, im Harn bis 10 stieg. Wurde an solche Tiere außerdem basischer oder Säurefarbstoff verfüttert, so ergab sich, daß sowohl die Resorption im Darm, wie die Exkretion durch die Nieren für Säurefarbstoffe durch Säuerung, für die basischen Farbstoffe durch Alkalisierung stark beschleunigt wurde. Dies ist nach

[1]) v. Möllendorff, Arch. f. mikrosk. Anat. **90**, I, 463 u. 503 (1918); ferner Ergebnisse der Physiologie 1920.

[2]) Rohde, Pflügers Arch. **168**, 411 (1917).

[3]) W. Hertz (unter Höber), ebenda **197** (1922).

[4]) Rohde (unter Bethe), ebenda **182**, 114 (1920).

Bethe[1]) am besten mit dem Einfluss der Reaktion auf die Diffusion der entsprechenden Farbstoffe durch eine Pergamenthülse in Analogie zu bringen. Wenn man solch eine Hülse mit Wasser füllt und in eine angesäuerte Lösung eines Säurefarbstoffes einhängt, so wird die Hülse infolge der Aufladung ihrer Substanz durch $H^{\cdot}$ von dem Farbstoff stark angefärbt und gewährt diesem einen rascheren Durchtritt nach innen als ohne die Säuerung. Gerade so verhält sich der Darm. Das Verhalten der Nieren ist dann nach Bethe so zu erklären, daß die aktiven Nierenepithelien die Säure aus dem Blut abfangen und speichern, wobei die Säurefarbstoffe wiederum adsorptiv mitgenommen werden (siehe hierzu auch Kapitel 11).

Alle diese Versuche können, soweit die Änderung der Färbbarkeit sicher davon abhängt, daß die Innenreaktion der normalen Zellen von außenher beeinflußt worden ist, als Beispiele für Bethes Speicherungsprinzip angesehen werden. Es kann aber wohl auch noch ein anderer Vorgang für die Deutung der Ergebnisse mit in Frage kommen. Wenn man nämlich zu der wäßrigen Lösung von basischem Farbstoff Alkali oder zu der Lösung von Säurefarbstoff Säure hinzugibt und dann mit einem lipoiden Lösungsmittel ausschüttelt, so zeigt sich, daß der Verteilungsfaktor Lipoid : Wasser größer geworden ist, während der umgekehrte Zusatz von Säure oder Alkali das Gegenteil bewirkt[2]). Dies darf wohl darauf zurückgeführt werden, daß Säure in der Lösung eines Säurefarbstoffes das Auftreten der freien Farbsäure, Alkali in der Lösung eines basischen Farbstoffes die Bildung der freien Farbbase bewirkt, und daß diese lipoidlöslicher sind als die Farbsalze.

Vitalfärbung und Adsorption. Schließlich müssen wir uns aber auch noch im Hinblick auf unsere früheren Erörterungen (S. 506 ff.) die Frage vorlegen, ob eine Adsorptionstheorie der Vitalfärbung nicht den Tatsachen ebenso oder besser gerecht wird wie die Lipoidtheorie. Da ergibt sich leicht, daß, so wie die Adsorptionstheorie der Permeabilität ursprünglich von J. Traube begründet wurde, nämlich durch den Hinweis auf einen weitgehenden Parallelismus zwischen Permeabilität und Oberflächenspannung wäßriger Lösungen (siehe S. 506), hier nicht weiterzukommen ist. Denn die stalagmometrisch festgestellten Werte für die relative Oberflächenspannung der Farblösungen zeigen keinerlei Beziehung zu ihren physio-

---

[1]) Bethe, Biochem. Zeitschr. **127**, 18 (1922).

[2]) Robertson, Journ. of biol. chem. **4**, 1 (1908); Nirenstein l. c.

logischen Eigenschaften[1]. Wir machten uns aber schon früher klar (S. 507), daß das ja schließlich auch nicht erwartet werden kann. da es nicht auf die Adsorbierbarkeit an Luft ankommt, sondern auf die Adsorbierbarkeit an die Protoplasmaoberfläche mit ihren speziellen Eigenschaften. Und wenn wir uns diese auf Grund unserer früheren Erfahrungen aus Lipoid und Eiweiß susammengesetzt denken, so wissen wir von der Adsorbierbarkeit an Lipoid kaum etwas zu sagen, es sei denn, daß sie sich von der relativen Löslichkeit im Lipoid bisher schwer abgrenzen läßt (siehe S. 492 u. 496). An Eiweiß aber werden die Farbbasen im allgemeinen viel stärker adsorbiert als die Säurefarbstoffe, wohl aus elektrochemischen Gründen, weil das Eiweiß für gegewöhnlich als Anion anwesend ist; es bedarf aber erst noch genauerer Untersuchungen, ob die im allgemeinen weit raschere und stärkere Aufnahme der basischen Farbstoffe von Seiten der Zellen nicht durch ihre Lipoidlöslichkeit, bei den Pflanzenzellen auch durch ihre Fähigkeit, mit Gerbsäure und anderen organischen Säuren Niederschläge zu bilden, genügend erklärt ist. Die Grundlagen, auf denen sich eine Adsorptionstheorie der Vitalfärbung eventuell aufbauen ließe, wären also erst noch zu schaffen. —

Blicken wir nun noch einmal auf die Ergebnisse zurück, welche uns die vielen Untersuchungen über Vitalfärbung für die Frage der Stoffaufnahme von Seiten der intakten Zellen geliefert haben, so zeigt sich auch hier, daß die alte, so viel angefochtene und überwunden geglaubte Lipoidtheorie von Overton immer noch ein brauchbarer Wegweiser durch das Labyrinth der Permeabilitätserscheinungen ist. An welchen Stellen sie versagt, ist im einzelnen erwähnt und soll nicht rekapituliert werden. Um sämtlichen Erscheinungen der Permeabilität gerecht zu werden, käme vielleicht auch nach den jetzt wieder mit den Farbstoffen gemachten Erfahrungen eine Umprägung zu einer Adsorptionstheorie in Frage; sie wird im Gebiete der Vitalfärbung ja durch mancherlei Beobachtungen (s. S. 496 u. 527) nahe gelegt, ohne daß aber schon jetzt genügend Material für solch eine Umprägung vorläge. Das folgende Kapitel wird die Tendenz zu solcher Umprägung noch verstärken. — Deutlicher herausgehoben hat sich das Postulat der physiologischen Permeabilität; nach den früheren Darlegungen dieses Kapitels war die Annahme einer physiologischen Permeabilität im wesentlichen eine logische Konsequenz der Tatsache, daß das Innere der Zellen gegen

---

[1] Höber, Biochem. Zeitschr. **67**, 420 (1914); J. Traube u. F. Köhler, Internat. Zeitsch. f. physik. chem. Biol. **2**, 197 (1915).

die Stoffe, deren sie bedarf, abgeschlossen ist, dagegen Giften und vielen Fremdstoffen, die für gewöhnlich in ihrem Leben keine Rolle spielen, offen steht; es erschien notwendig, daß die Zelle, um nicht Spielball der in ihrem normalen Leben wechselnden Umgebungsbedingungen zu werden, sich nach außen abschließt, um dann im gegebenen Fall von sich aus aktiv durch besondere regulative Maßnahmen Import und auch Export zu normieren. Das abweichende Verhalten bestimmter Zellarten hinsichtlich der Vitalfärbung machte nun von neuem auf das Vorkommen besonderer Importfähigkeiten aufmerksam, und deren Abhängigkeit von der Aktivität der Zellen ließ sich in der Tat durch besondere Versuche, nämlich durch die Narkotisierung der Zellen, beweisen. So werden wir von neuem dazu angeregt, der Frage nachzugehen, unter welchen Umständen eigentlich die Zelle aus dem Zustand der Passivität, den sie den Salzen, Zuckern, Aminosäuren u. a. gegenüber unter den gewöhnlichen Bedingungen darbietet, herausgeht, um daran die Frage anzuknüpfen, was für ein Mechanismus der aktiven Permeabilitätssteigerung zugrunde liegt.

Permeabilität und Funktionszustand. Am nächsten liegt die Vermutung, daß, etwa in den diosmotischen Versuchen, die offenbar unphysiologische Konstanz der Impermeabilität davon herrührt, daß die untersuchten Zellen sich in Ruhe befinden, daß also Wechsel von Funktionszuständen einen Wechsel in der Permeabilität bedeuten könnte. Wenn wir, von dieser Auffassung geleitet, an das Verhalten der Nierenepithelien denken, die unter den tierischen Zellen ein besonderes Maß von Importvermögen für die sonst kaum eindringenden Sulfosäurefarbstoffe aufweisen, so handelt es sich ja da um Zellen, welche, weil sie auf jede Änderung in der Blutzusammensetzung mit exkretorischer Tätigkeit reagieren, wohl unausgesetzt in Funktion sind. Aber es gibt auch mancherlei Anhaltspunkte dafür, daß, wenn Zustände der Aktivität und der Ruhe miteinander abwechseln, damit auch Steigerungen und Verminderungen der Permeabilität Hand in Hand gehen.

Solch eine Aktivierung nach einem Ruhezustand bedeutet z. B. die Befruchtung des Eies, und in der Tat läßt sich auf verschiedene Weise zeigen, daß danach die Permeabilität zunimmt. Wir sahen früher (S. 483), daß nach den Versuchen von Newton Harvey[1]) Natronlauge in die Eier von Meerestieren nur langsam eindringt, was man an dem protrahierten Farbenumschlag der mit Neutralrot vorbehandelten

---

[1]) E. Newton Harvey, Journ. of experim. Zoology **10**, 507 (1911).

Eier erkennen kann. Harvey zeigte nun weiter, daß der Farbenumschlag bei eben befruchteten Eiern deutlich früher eintritt, als bei Eiern, die unbefruchtet sind; die folgende Tabelle demonstriert dies für Eier von Toxopneustes [1]). 45 Minuten nach der Befruchtung erfolgt bei diesen Eiern die erste Furchungsteilung; man sieht, daß sich die Permeabilität der befruchteten Eier dabei offenbar wieder verringert [2]).

Zeit nach der Befruchtung	Befruchtete Eier Farbenumschlag nach:	Unbefruchtete Eier Farbenumschlag nach:
2 Min.	13 Min.	19 Min.
5 „	14 „	21 „
10 „	19 „	19 „
20 „	20 „	22 „
30 „	21 „	21 „
45 „	17 „	20 „
55 „	21 „	21 „
65 „	20 „	22 „

Die Steigerung der Permeabilität der Seeigeleier nach der Befruchtung läßt sich auch durch elektrische Methoden nachweisen. Nach Mc Clendon [3]) nimmt die mit der Methode von Kohlrausch gemessene Leitfähigkeit nach der Befruchtung erheblich zu. Da die Eier an sich, ähnlich wie die Blutkörperchen (siehe S. 454), dem elektrischen Strom einen großen Widerstand entgegensetzen, der am einfachsten als Übergangswiderstand an der beschränkt permeablen Plasmahaut zu deuten ist, so liegt es nahe, die Zunahme der Leitfähigkeit auf eine Verringerung dieses Übergangswiderstandes, also auf eine Zunahme der Permeabilität zu beziehen. Dafür ist aber der Beweis nötig, daß nicht die Form-, Volum- und Strukturänderungen infolge der Befruchtung oder daß ein Freiwerden von Elektrolyt im Eiinnern die Zunahme bedinge. Zugunsten der Annahme einer Steigerung der Permeabilität führt Mc Clendon folgendes Experiment an: wenn man zu gleicher Zeit durch unbefruchtete und befruchtete Seeigeleier, die in isotonischer Rohrzuckerlösung mit einem kleinen Zusatz von Meerwasser liegen, einen konstanten Strom schickt, so beginnen die Eier bald an der

[1]) Siehe auch Lyon, Science **32**, 249 (1910); Runnström, Arkiv för Zoologi **7** Nr. 13 (1911).

[2]) Über den Zusammenhang von Permeabilität und Furchungsablauf siehe auch Herlant, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **81**, 151 (1918); Baldwin, Biol. Bull. of the marine biol. labor. **38**, 123 (1920); Tchahotine, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **84**, 464 (1921).

[3]) Mc Clendon, Americ. Journ. of physiol. **27**, 240 (1910); Publications Carnegie Institution 1914, 123.

Anodenseite zu zerfallen; dies kann darauf beruhen, daß wegen der relativen Undurchlässigkeit der Plasmahaut bestimmte Ionen an der Grenzfläche angereichert werden (siehe dazu Kap. 10), und daß dadurch die Plasmahaut zerstört wird. Da nun die unbefruchteten Eier früher zerfallen, als die befruchteten, schließt Mc Clendon, daß bei jenen die Permeabilität geringer ist, als bei diesen, und gelangt so zu dem gleichen Ergebnis, wie bei den Leitfähigkeitsmessungen. Es ist indessen zu bedenken, daß nach den Untersuchungen von Warburg und Meyerhof die unbefruchteten Eier überhaupt, auch gegen mechanische Einflüsse viel empfindlicher sind, als befruchtete[1]). Betreffs der gesteigerten Durchlässigkeit für Elektrolyte infolge der Befruchtung können wir aber auch noch auf die schon im ersten Kapitel (S. 42) angeführten Versuche von Mc Clendon[2]) an den ruhenden und in Entwicklung befindlichen Eiern vom Frosch verweisen, nach denen die gesteigerte Permeabilität sich in einem deutlichen Austritt von Salzen äußert[3]), und ferner auf die Feststellung von R. S. Lillie[4]), daß befruchtete Seeigeleier in hypertonischem Meerwasser leichter schrumpfen, in hypotonischem Meerwasser leichter schwellen als unbefruchtete, was von ihm als Symptom einer veränderlichen Durchlässigkeit für Wasser aufgefaßt wird.

Sehr auffällig ist der Zusammenhang von Erregung und Permeabilitätssteigerung an der Haut zu demonstrieren. Wir sahen schon vorher bei der Besprechung der Versuche von Mc Clendon, daß die Zunahme der Leitfähigkeit bei den Seeigeleiern infolge der Befruchtung sowohl als Folge einer Verringerung des Übergangswiderstandes an der Grenze von Ei und Außenlösung, also als Folge einer Permeabilitätssteigerung aufgefaßt werden kann, als auch als Folge einer Verringerung des Widerstandes im Eiinnern etwa durch Freiwerden von Elektrolyt. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten läßt sich durch besondere Versuchsanordnung entscheiden. Wir haben nämlich früher (S. 460) gesehen, daß die Meßbarkeit der inneren Leitfähigkeit von Zellen unter anderem darauf beruht, daß bei Verwendung hochfrequenten Wechselstroms an Stelle des gewöhnlichen bei der Kohlrauschschen Anordnung, d. h. bei Verwendung von elektrischen

---

[1]) Siehe auch: Mc Clendon u. Mitchell, Journ. of biol. chemistry **10**, 459 (1912); ferner Lillie, Biolog. Bull. **17**, 188 (1909). Siehe auch Kap. 9.

[2]) Mc Clendon, Americ. Journ. of physiol. **38**, 163 (1915).

[3]) Siehe auch Glaser, Bull. Biol. Labor. Woods Hole **26**, 84 (1914) u. Okkelberg, ebenda **26**, 92 (1914).

[4]) R. S. Lillie, Americ. Journ. of physiol. **40**, 249 (1916) u. **45**, 406 (1918).

Schwingungen, der Polarisationswiderstand an den beschränkt permeablen Membranen wegfällt und die Schwingungen allein nach Maßgabe des Ohmschen Widerstandes des Zellinnern gedämpft werden. Daraus folgt, daß, wenn man den Widerstand eines Organs einerseits mit elektrischen Schwingungen, andererseits mit niedrig-frequentem Wechselstrom oder zwecks noch stärkerer Polarisation mit Gleichstrom einmal bei Ruhe und ein zweites Mal bei Tätigkeit des Organs bestimmt, man darüber entscheiden kann, worin die funktionelle Änderung besteht. So verfuhr Gildemeister[1]; er untersuchte den psychogalvanischen Reflex, d. h. die Natur der Zunahme der Stromintensität, welche man an einem von einem konstanten Strom durchflossenen Menschen beobachten kann, wenn er, etwa durch Zuruf, psychisch alteriert wird. Daß diese Stromänderung etwas mit der unwillkürlichen Tätigkeit der Schweißdrüsen zu tun hat, war bekannt[2]. Es konnte sich für Gildemeister also nur noch darum handeln, zu entscheiden, ob die Stromzunahme vom Hinzukommen eines Sekretionsstromes, also eines Aktionsstromes der Schweißdrüsen, von einer Abnahme der Polarisierbarkeit der Haut oder einer Zunahme ihrer Leitfähigkeit herrührt. Die erste Möglichkeit fällt aus hier nicht zu erörternden Gründen außer Betracht. Zur Entscheidung über die anderen zwei Möglichkeiten maß Gildemeister gleichzeitig den Schwingungswiderstand und den Ohmschen Widerstand des Körpers und stellte fest, daß nur der zweite sich im Affekt ändert, d. h. sich vermindert. Er folgert demgemäß, daß allein die Polarisierbarkeit der Haut durch die Aktion der Schweißdrüsen sinkt, nicht der Widerstand. — Zum gleichen Resultat kam A. Schwartz[3] bei Versuchen an der ausgeschnittenen Haut des Frosches, deren Drüsen durch Tetanisierung der Hautnerven in Erregung gebracht wurden. Es zeigte sich, daß auch hier die Aktion einhergeht mit Verringerung des Übergangswiderstandes, während der Schwingungswiderstand unverändert bleibt. — Endlich hat Ebbecke[4] gefunden, daß, wenn man die Haut lokal mechanisch reizt, z. B. durch einfaches Reiben mit der Hand oder mit einem Tuch, oder auch wenn man sie chemisch, thermisch oder elektrisch reizt, ihr Gleichstromwiderstand für einige Zeit sinkt, um allmählich wieder zum ursprüng-

---

[1] Gildemeister, Münchner med. Wochenschr. 1913, 2389; Pflügers Archiv **162**, 489 (1915).

[2] Leva, ebenda 1913, 2386.

[3] A. Schwartz, Zentralbl. f. Physiologie **27**, 734 (1913); Pflügers Arch. **162**, 547 (1915).

[4] Ebbecke, Pflügers Arch. **190**, 230 (1921); ferner ebenda **195**, 320 (1922).

lichen Wert anzusteigen. Diese Reaktion hat nichts mit der lokalen Rötung infolge stärkerer Durchblutung, also stärkerer Durchfeuchtung zu tun; dagegen spricht u. a., daß die Reaktion auch an dem durch Umschnürung anämisierten Arm, ja sogar an der noch überlebenden Haut einer Leiche zustande kommt, und vor allem auch, daß im Gegensatz zum Gleichstromwiderstand der Wechselstromwiderstand beim Durchschicken eines Hochfrequenzstromes sich als ungeändert erweist. Die Schweißdrüsen sind an dieser „lokalen galvanischen Reaktion“ auch nicht beteiligt, da sie auch an Hautstellen zustande kommt, an denen der psychogalvanische Reflex nicht nachweisbar ist, wie z. B. an der Streckseite des Oberschenkels. Ebbecke betrachtet die Reaktion als den Ausdruck der Erregung der Hautepithelien, von deren Lebensäußerungen man bisher kaum etwas wußte, und stützt seine Annahme besonders durch die Feststellung, daß Narkotika trotz (schmerzhafter) Rötung der ihnen ausgesetzten Hautstelle deren Gleichstromwiderstand nicht vermindern, sondern im Gegenteil steigern.

In jedem dieser drei Fälle vermindert also die Erregung der Haut die Polarisierbarkeit ihrer Zellen, sie bewirkt also eine Steigerung der Permeabilität, und zwar in reversibler Weise; damit erhält eine von Bernstein und mir schon vor längerer Zeit entwickelte Vorstellung, nach der das bekannteste Symptom der Erregung, der Aktionsstrom, auf eine Steigerung der Permeabilität für Ionen zurückgeführt wird, weitere Stützen (siehe dazu Kapitel 10). Auch die Wirkung der Narkotika steht mit meiner Auffassung, daß die Narkose mit einer reversiblen Permeabilitätsverminderung einhergeht, in Übereinstimmung (siehe dazu Kapitel 8).

Die reversible Permeabilitätssteigerung durch Erregung ist wahrscheinlich als eine Allgemeinerscheinung in der Physiologie anzusehen. Schon im ersten Kapitel haben wir erfahren, daß, wenn sich die Staubfäden gewisser Blüten auf einen mechanischen Reiz verkürzen oder auf den gleichen Reiz die Blätter der Mimose zusammenklappen, dies nach Pfeffer auf einer rasch einsetzenden, aber vorübergehenden Turgorsenkung beruht, welche wohl die Folge einer gesteigerten Durchlässigkeit für die den Turgor erzeugenden, im Zellinnern gelösten Stoffe ist (siehe S. 11). Osterhout[1]) beobachtete bei einer Meeresalge Griffithsia, daß, wenn man eine ihrer Zellen an einem Ende berührt, aus den benachbarten Chro-

---

[1]) Osterhout, Science **45**, 97 (1917).

matophoren ein roter Farbstoff austritt, der durch das Protoplasma der Zellen diffundiert, und wenn er an die Oberfläche anderer Chromatophoren gelangt, auch diese veranlaßt, ihr Pigment loszulassen, sodaß sich der Erregungsvorgang auf diese Weise mit der Geschwindigkeit der Pigmentdiffusion ausbreitet. Sodann haben Lepeschkin[1]) und Tröndle[2]) durch plasmolytische Versuche gezeigt, daß bei gewissen Pflanzenzellen, welche für Kaliumnitrat und Kochsalz, verglichen mit Rohrzucker, relativ gut durchlässig sind, die Permeabilität für die Salze bei Belichtung steigt, um bei Verdunkelung wieder zu sinken. Tröndle gibt unter anderem als Beispiel der natürlichen Wirksamkeit des Lichtfaktors folgendes Protokoll, in welchem die mit μ bezeichneten Werte ein Maß der relativen Permeabilität (s. S. 408) von Lindenblättern für Kochsalz sind.

15.	September	8,20	vorm.	schön,	sonnig		$\mu = 0.34$
15.	„	10,30	„	„	„		0·34
15.	„	2,00	nachm.	„	„		0·35
15.	„	4,30	„	„	„		0·36
15.	„	5,20	„	„	„		0·37
16.	„	8,20	vorm.	trübe			**0·27**
16.	„	10,30	„	„	„		**0·26**
16.	„	2,00	nachm.	Sonne			0·32
16.	„	5,20	„	„		geht eben weg	0·32

Daß es sich hier nicht um direkte Lichtwirkung handelt, sondern um die Wirkung von Wärme, deren permeabilitätssteigernden Einfluß wir noch kennen lernen werden, hält Tröndle durch Versuche bei verschiedenen Temperaturen für ausgeschlossen. Seiner Ansicht nach steht der Einfluß des Lichtes auf die Permeabilität im Dienste der Assimilation; im Lichte würden die Assimilate, also vor allem der Traubenzucker, sich in den Zellen übermäßig anhäufen und damit die Assimilation hemmen, wenn nicht für beschleunigte Abfuhr gesorgt würde; diese Ansicht stützt Tröndle durch den Nachweis, daß das Licht nicht bloß die relative Durchlässigkeit für Salze, sondern, wenn auch in schwächerem Maße, die für Traubenzucker erhöht.

Fitting[3]) hat diese Ergebnisse bei Rhoeo discolor nicht bestätigen

---

[1]) Lepeschkin, Ber. d. d. botan. Gesellsch. **26a**, 198, 231 u. 724 (1908); Beihefte z. botan. Zentralbl. **24 I**, 308 (1910).

[2]) Tröndle, Ber. d. d. botan. Ges. **27**, 71 (1909); Jahrb. f. wissensch. Botan. **48**, 171 (1910).

[3]) Fitting, Jahrb. f. wissensch. Botan. **56**, 1 (1915) u. **57**, 553 (1917).

können und macht auch methodische Einwendungen dagegen; aber Tröndle[1]) kommt in neueren Versuchen zu dem gleichen Resultat.

Als Ausdruck funktioneller Permeabilitätssteigerung haben wohl auch Versuche von Embden und von Mitchell und Wilson über Ein- und Austritt anorganischer Ionen bei der Erregung des Muskels zu gelten. Nach Embden und E. Adler[2]) geben Froschmuskeln gleich nach ihrer Präparation an die sie umspülende Ringerlösung etwas Phosphorsäure ab; dies hört jedoch bald auf. Wenn man die Muskeln nun aber erregt, so tritt die Abgabe von neuem ein, um nach Aufhören der Erregung abermals allmählich völlig abzuklingen. Die Abgabe ist um so stärker, je stärker die Erregung. Die an sich für Phosphorsäure undurchlässige Muskeloberfläche würde danach infolge der Reizung durchlässig. Ferner wurde von H. Vogel[3]) gefunden, daß eine vorausgegangene Erregung des Muskels den Eintritt der reversiblen Lähmung durch kleine Mengen Kalisalz erheblich beschleunigt. Auch dies wird als Folge einer funktionellen Permeabilitätssteigerung, diesmal für Kali, aufgefaßt. Für diese Ansicht sprechen auch die Versuche von Mitchell, Wilson und Stanton[4]). Sie durchspülten Froschschenkel mit Ringerlösung, deren $K^{\cdot}$ durch äquivalente Mengen von $Rb^{\cdot}$ oder $Cs^{\cdot}$ ersetzt war. Während der Durchströmung wurde sodann ein Bein gereizt; die Erregbarkeit blieb gut erhalten. Danach wurde weiter mit isotonischer Rohrzuckerlösung durchspült, bis die Flüssigkeit *Rb*– bzw. *Cs*– frei ablief. Die spektroskopische Analyse der Asche ergab, daß nur der gereizte Schenkel *Rb* bzw. *Cs* aufgenommen hatte. Die Verwandtschaft von *Rb* und *Cs* mit *K* läßt vermuten, daß in der gleichen Weise auch $K^{\cdot}$ während der Erregung ins Muskelinnere eintreten kann. Zu einem anderen Ergebnis kamen Mitchel und Wilson[5]) inbetreff der Möglichkeit des $K^{\cdot}$-Austritts im Zusammenhang mit der Erregung. Sie stellten zunächst fest, daß, wenn man Froschmuskeln längere Zeit mit *K*-freier Ringerlösung durchspült, sie auch in der Ruhe etwa 15% des in ihnen enthaltenen *K* verlieren. Daran wird nun aber auch nichts geändert, wenn die Muskeln ad maximum tetanisch gereizt werden. Nur wenn die Muskeln sich durch übermäßige Erregung erschöpfen, dann wird reichlich *K* abgegeben. — Schließlich gehört in diesen Zusammenhang auch noch die Feststellung von Herr-

---

1) Tröndle, Vierteljahrsschr. der Naturforsch. Ges. Zürich. **63,** 187 (1918).
2) Embden u. E. Adler, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **118,** 1, (1922).
3) H. Vogel (unter Embden), ebenda **118,** 50 (1922).
4) Mitchell, J. W. Wilson u. Stanton, Journ. of gen. physiol. **4,** 141 (1921).
5) Mitchell u. J. W. Wilson, ebenda **4,** 45 (1921).

mann Weiß[1]), daß, wenn man durch Froschmuskeln längere Zeit einen konstanten Strom bald in der einen, bald in der anderen Richtung hindurchleitet, ohne sie sichtlich zu erregen, indem man den Strom vorsichtig ein- und ausschleichen läßt, dadurch ebenso wie durch die zur Kontraktion führende Erregung eine Abgabe von Phosphorsäure herbeigeführt und der Eintritt der *K*-Lähmung beschleunigt wird; die so zustandekommende Permeabilitätssteigerung ist wiederum reversibel.

Das Thema der regulativen Permeabilitätsänderungen berühren vielleicht auch folgende Beobachtungen:

Wir haben früher gesehen, daß der Traubenzucker in die Blutkörperchen von Mensch und Hund im Gegensatz zu zahlreichen anderen Tieren relativ leicht eintritt. Es ist nun aber nicht so, das der Zucker sich stets in der gleichen relativen Menge auf Blutkörperchen und umgebende Flüssigkeit verteilt, sondern man findet sehr wechselnde Verhältnisse, sodaß es im äußersten Falle sogar vorkommt, daß die Blutkörperchen zuckerfrei in einem relativ zuckerreichen Plasma schwimmen. Darauf wurde bereits früher (S. 443) hingewiesen. Was hier noch hinzugefügt werden soll, ist der folgende instruktive von Rona und Takahashi[2]) angegebene Fall: nach Claude Bernard steigt der Blutzuckergehalt beim Aderlaß; ein solcher Aderlaßversuch nahm nun den in der Tabelle wiedergegebenen Verlauf:

	Blut	Plasma	Körperchen
1. Blutentnahme:	0·157 %	0·158 %	0·157 %
2. „	0·170	0·203	0·135
3. „	0·203	0·393	0·04

Während also der Zuckergehalt, wie im Gesamtblut, so auch im Plasma mehr und mehr steigt, sinkt er mehr und mehr in den Körperchen.

Durch Vitalfärbungsversuche glaubt auch Garmus[3]) eine Steigerung der Permeabilität infolge von Aktivität bei tierischen Zellen demonstrieren zu können. Die Zellen der Nickhautdrüsen des Frosches speichern von der Blutbahn aus basische Vitalfarben, wie Neutralrot, Methylenblau, Toluidinblau u. a. innerhalb von Granula. Garmus fand nun, daß nach Atropinisierung die Farbstoffe erheblich langsamer und in geringerer Menge, nach Pilokarpinisierung rascher und in reichlicherer Menge in die Zellen eintreten, und folgert daraus die Permeabilitätserhöhung durch Funktion. Es ist möglich, daß dieser Schluß richtig ist; da es sich bei den genannten Vitalfarben aber um an sich schon sehr leicht eindringende Stoffe handelt, so kann die raschere und stärkere Anfärbung nach Pilokarpinisierung auch einfach auf den vermehrten Flüssigkeitsstrom bezogen werden, der die sezernierende Zelle passiert und die Farbe reichlich mit einschwemmt.

Mechanismus der Permeabilitätsänderungen. Wenn es nach all dem als erwiesen gelten kann, daß im Zusammenhang mit Betätigung Permeabilitätssteigerungen vorkommen, so wird die Frage zu stellen sein, auf welche Weise diese Steigerungen zustande kommen mögen.

---

[1]) Herrmann Weiß (unter Embden), Pflügers Arch. **194,** 152 (1922).
[2]) Rona u. Takahasi, Biochem. Zeitschr. **30,** 99 (1910).
[3]) Garmus, Zeitschr. f. Biol. **58,** 185 (1912).

Das Experiment hat hier den Weg zu gehen, daß es Mittel erprobt, mit denen auf künstlichem Wege und auf reversible Weise die Permeabilität geändert werden kann, und daß es die Natur der Wirkung dieser Mittel aufklärt. Einiges läßt sich hierüber bereits aussagen.

Vor allem kann auf früher Mitgeteiltes verwiesen werden. Nach Seite 424ff beschriebenen Versuchen von Osterhout, Tröndle und Kahho steigt die Permeabilität von Pflanzenzellen, wenn man sie aus gewöhnlichem Wasser oder aus Meerwasser in die Lösungen reiner Alkalisalze überträgt, um auf ihr altes Maß zurückzusinken, wenn man sie wiederum in ihr normales Milieu bringt. Dieser Mechanismus läßt sich nun, wie wir noch (besonders in Kapitel 9 und 10) hören werden, in zahlreichen Fällen inszenieren. Bei Eiern von Meerestieren, Blutkörperchen, Muskeln, der Niere und anderen lebenden Geweben bewirkt die Störung der normalen Ionenmischung — und zu dieser gehört auch das richtige Verhältnis von $H^{\cdot}$ und OH' — namentlich der Ersatz des normalen Salzgemisches durch ein einziges Salz, je nachdem eine Permeabilitätssteigerung oder -senkung. Wie auch schon angedeutet wurde, ist das wahrscheinlich so zu erklären, daß die die Plasmahaut der Zellen formierenden Kolloiden zur Quellung oder zur Schrumpfung gebracht oder auch ausgeflockt werden. Wir werden auch erfahren, daß manches dafür spricht, daß solch eine Änderung in der elektrolytischen Umgebung der Plasmahaut auch durch eine Reaktion im Zellinnern etwa als Folge einer Reizung herbeigeführt werden kann.

Diesem Mechanismus einer künstlichen Permeabilitätsänderung verwandt ist der „Salzeffekt“ von J. Loeb, den wir Seite 479 kennen gelernt haben. Danach bewirkt völlige Fernhaltung der Salze von der Membran von Fischeiern eine reversible Permeabilitätsverminderung; sie ist wahrscheinlich ebenfalls die Folge einer Kolloidzustandsänderung [1]).

Ein weiterer Faktor ist die Temperatur. Schon vor längerer Zeit hat van Rysselberghe [2]) unter Pfeffers Leitung an Pflanzenzellen gezeigt, daß die Geschwindigkeit der Endosmose und der Exosmose von Wasser ebenso wie die Geschwindigkeit des Durchtritts gelöster Substanzen durch die Plasmahaut durch Temperatursenkung stark verzögert, durch Temperatursteigerung stark beschleunigt

---

1) Siehe auch die eigentümlichen Änderungen der Permeabilität für Glyzerin bei Rhoeo infolge Wässerns der Schnitte oder Aufbewahrung in feuchtem Raum nach Fitting, Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **51**, 1 (1919).

2) van Rysselberghe, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique 1901, 173.

werden kann, derart, daß diese Geschwindigkeiten bei etwa 30° etwa 8mal so groß sind, als bei 0°. Entsprechendes fand Masing[1]) für den Durchtritt von Traubenzucker, E. Wiechmann[2]) für den Durchtritt von Phosphat bei den menschlichen Blutkörperchen. Collander[3]) zeigte ferner, daß die als aktiver Vorgang anzusprechende Aufnahme von Sulfosäurefarbstoffen bei Pflanzenzellen (s. S. 523) durch Erwärmung sehr viel mehr beschleunigt wird, als die passiv erfolgende Aufnahme der Farbbasen. Es muß aber ausdrücklich betont werden, daß es sich hier immer um nichts weiter, als um quantitative Unterschiede der Durchlässigkeit handelt, daß nicht etwa von einer bestimmten Temperatur ab aufwärts die Zellen sich überhaupt erst öffnen.

Auch Belichtung bewirkt, wie wir (S. 539) schon sahen, eine größere Permeabilität. Die unmittelbare Wirkung ist besonders evident in der „Radiopunktur" der Zellen von Tchahotine[4]). Dieser richtet unter dem Mikroskop auf ein Seeigelei einen feinen Strahl von ultraviolettem Licht und erzeugt auf diese Weise eine punktförmige Verletzung in der Eioberfläche. Sie äußert sich darin, daß bei Übertragung in eine hypertonische Lösung allein die bestrahlte Stelle sich einbuchtet, bei Übertragung in hypotonische Lösung sich vorbuchtet; es ist also die Permeabilität für Wasser lokal gestiegen. Färbt man das Ei mit Neutralrot und bringt es dann in eine schwach mit Natronlauge alkalisch gemachte Lösung, so bleibt das Ei, wie O. Warburg gezeigt hat (siehe S. 483), rot, weil die Natronlauge durch die intakte Oberfläche nicht einzudringen vermag; radiopunktiert man aber eine Stelle, so breitet sich von ihr aus ein Farbenumschlag in gelb infolge des Eindringens der Lauge über das ganze Eiinnere aus. Auch lokale Unterschiede in der Permeabilität der Oberfläche lassen sich bei dem in Teilung begriffenen Ei im Zusamenhang mit dem jeweiligen Stadium seiner Entwicklung auf diese Weise feststellen.

Es gibt ferner chemische Mittel, die Permeabilität reversibel zu erhöhen. So zeigte Szücs[5]) an Spirogyren, daß, wenn man die Zellen mit Wasserstoffperoxyd vorbehandelt, ihre Durchlässigkeit zunimmt. Sein Hauptversuch ist der folgende: legt man Spirogyren erst in H_2O_2-Lösung, darauf in eine verdünnte $FeSO_4$-Lösung, so werden die Zellen blau, weil das eindringende $FeSO_4$ im Innern oxydiert wird und das

1) Masing, Pflügers Arch. **156,** 401 (1914). Siehe auch Kap. 12.
2) Wiechmann (unter Höber), ebenda **189,** 109 (1921).
3) Collander, Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **60,** 354 (1921).
4) Tchahotine, Compt. rend. Soc. de Biol. **84,** 464 (1921).
5) Szücs, Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **52,** 269 (1913).

Eisenoxydsalz mit der Gerbsäure im Zellsaft der Spirogyren unter Bläuung reagiert; legt man jedoch die Spirogyren erst längere Zeit in die $FeSO_4$-Lösung und danach in die H_2O_2-Lösung, so tritt keine Bläuung ein, weil das $FeSO_4$ höchstens ganz langsam die nicht vorbehandelte Plasmahaut passieren kann. Auch mit verschiedenen Farbstoffen konnte Szücs die permeabilitätssteigernde Wirkung des H_2O_2 nachweisen. Szücs vermutet, daß die vorher erwähnte von Lepeschkin und Tröndle beobachtete permeabilitätserhöhende Wirkung des Lichtes eine H_2O_2-Wirkung ist.

Eine andere Erhöhung der Permeabilität auf chemischem Weg ist bei Muskeln von M. Simon[1]) beobachtet worden. Wenn man Froschmuskeln durch Einleiten von Wasserstoff in die umspülende Ringerlösung in Anaerobiose versetzt, so kommt es alsbald zu vermehrter Phosphorsäureabscheidung. Führt man von neuem Sauerstoff zu, so stellt sich wieder der ursprüngliche Zustand her. Inwieweit die Durchlässigkeit mit der in Anaerobiose zustande kommenden Anhäufung von Milchsäure zusammenhängt, soll hier nicht erörtert werden (siehe Kapitel 12). —

Es ist also bereits eine ganze Reihe von Modi bekannt, durch die die nachgewiesene funktionelle Permeabilitätssteigerung herbeigeführt werden könnte. Es mag aber noch hinzugefügt werden, daß sich Overton[2]) seinerzeit bei Aufstellung der Lipoidtheorie die Vorstellung gebildet hat, daß für manche lipoidunlösliche Stoffe das Zellinnere vielleicht dadurch zugänglich gemacht würde, daß sie durch einfache chemische Reaktionen, für welche die Vorbedingungen im Organismus gegeben sind, in lipoidlösliche Stoffe verwandelt und als solche transportiert würden, um im Zellinnern wieder in die ursprüngliche Form übergeführt zu werden. Er hebt z. B. hervor, daß die Zucker unter anderem durch mehrfache Azetylierung lipoidlöslich werden könnten. Gerade für die Zucker erscheint dieser Modus der Aufnahme durch eine chemische Zwischenreaktion auch nach den Untersuchungen von Kozawa (S. 441) über die selektive Durchlässigkeit der Blutkörperchen von Mensch und Affe recht wahrscheinlich[3]).

---

[1]) M. Simon (unter Embden), Zeitschr. f. physiolog. Chemie **118**, 96 (1922).

[2]) Overton, Pflügers Arch. **92**, 228 (1902).

[3]) Über einen anderen Erklärungsmodus siehe meine Bemerkungen bei Kozawa, Biochem. Zeitschr. **60**, 255—256 (1914).

Achtes Kapitel.

Verteilung und Adsorption bei pharmakologischen Wirkungen.

Wir haben in dem vorigen Kapitel das große Heer der chemischen Verbindungen, der anorganischen sowohl wie der organischen, nach dem Gesichtspunkt ihrer Fähigkeit, in lebende Zellen jeder Art einzudringen, in zwei Hauptlager verteilt; das eine umfaßt die Verbindungen, die ohne weiteres ins Protoplasma diosmieren, das andere die, denen die Zellgrenzfläche einen größeren, wenn nicht einen absoluten Widerstand entgegenstellt. Der ersten Gruppe gehören vornehmlich die einwertigen Alkohole, Halogenkohlenwasserstoffe, Aldehyde, Ketone, die neutralen Ester organischer und anorganischer Säuren u. a. an, der zweiten Gruppe die höherwertigen Alkohole, Pentosen und Hexosen, Aminosäuren, ferner die stark dissoziierten Salze der organischen und anorganischen Säuren, sowie die freien anorganischen Säuren und Basen. Von Übergängen zwischen diesen beiden Kategorien sei zunächst abgesehen, ebenso wie von den im vorigen Kapitel verzeichneten Ausnahmen von diesen Permeabilitätsregeln. Die aus diesen Feststellungen sich ergebende Frage, welche physikalischen und chemischen Eigenschaften den einzelnen Verbindungen ihren Platz in der einen oder anderen physiologisch charakterisierten Gruppe anweisen, führte zu der Antwort, daß darüber die relative Lipoidlöslichkeit oder die relative Adsorbierbarkeit an die Zellgrenzflächen entscheidet. Nun ist aber die Permeabilität der Zellen keineswegs die einzige physiologische Eigenschaft, welche von Lipoidlöslichkeit oder Adsorbierbarkeit abhängt. Überblickt man die eben genannten auf die zwei Lager verteilten Typen chemischer Verbindungen, so fällt auf, daß die Gruppe der leicht eindringenden lauter organische Verbindungen umfaßt, die pharmakologisch wirksam sind, die insbesondere wahllos jede Zelle narkotisieren, während in der Gruppe der schwer oder nicht eindringenden die organischen Stoffe diese Eigenschaft nicht besitzen, vielmehr der Zelle gegenüber ziemlich indifferent sind, und die anorganischen Stoffe zwar durchaus nicht der Zellwirkung entbehren, wie besonders das nächste Kapitel lehren wird, aber doch in ganz anderer Richtung wirken als die erstgenannten.

Durchlässigkeit und Narkotisierbarkeit hängen also irgendwie zusammen, wie übrigens schon einmal (S. 509ff.) bemerkt wurde; es gibt in der Tat keine einzige leicht permeierende Substanz, die nicht narkotische Eigenschaften besäße. Und wenn wir Narkose zunächst einmal — freilich bewußt unzulänglich — als eine reversible Aufhebung der Erregbarkeit definieren, so verknüpfen wir mit der Konstatierung des genannten Zusammenhangs das Phänomen der Erregung mit den Eigenschaften der Zellgrenzfläche als Lösungsmittel oder als Adsorbens und gewinnen auf die Weise einen neuen Stützpunkt, um den physiologischen Fundamentalprozeß Erregung in der gleichen Richtung der physikalischen Chemie weiter zu analysieren, wie es am Schluß des vorigen Kapitels bereits in der Betrachtung der funktionellen Permeabilitätsänderungen (s. S. 534) begonnen wurde.

Die Narkose wurde in prägnanter Fassung als eine physiko-chemische Erscheinung zuerst von Hans Horst Meyer[1]) und von Overton[2]) hingestellt. Beide wiesen darauf hin, daß die pharmakologische Gruppe der Narkotika Stoffe der verschiedensten chemischen Konstitution umfaßt, die aber alle — mehr oder weniger — durch geringe chemische Affinität ausgezeichnet sind, so daß schon dadurch der Gedanke an eine mehr physikalisch-chemische Wirkungsweise nahegelegt wird. Vor allem bemerkten sie aber, daß die Fähigkeit eines Stoffs zu narkotisieren, seine narkotische Wirkungsstärke, im allgemeinen um so größer ist, je größer sein Verteilungsquotient Lipoid : Wasser ist. Das heißt: ein Stoff darf, wenn er eine Zelle narkotisieren soll, in deren Umgebung in um so kleinerer Konzentration anwesend sein, je reichlicher er sich aus wässeriger Phase auf die Phase der Zellipoide verteilt. Narkose muß danach immer dann eintreten, wenn die Lipoide der Zelle einen Stoff bis zu einer bestimmten molaren Konzentration absorbiert haben. Diese Lipoidtheorie der Narkose werden wir nachher zu prüfen und einer zweiten physikalischen Theorie der Narkose gegenüberzustellen haben, nämlich der Adsorptionstheorie der Narkose. Denn seit J. Traube wissen wir ja, daß Lipoidlöslichkeit und Oberflächenaktivität oder richtiger (s. S. 506 ff.) Adsorbierbarkeit an die Zellgrenzfläche symbat variieren. Wir werden also abermals abzuwägen haben, ob wir ein physiologisches Grundphänomen, als das wir auch die Narkose seit Claude Bernard ansehen, richtiger als

---

[1]) Hans Horst Meyer, Arch. f. exper. Pathol. **42**, 109 (1899).
[2]) E. Overton, Studien über Narkose. Jena 1901.

eine Lösungs- oder als eine Grenzflächenerscheinung auffassen. An die Adsorptionstheorie lehnt sich sodann noch eine dritte Theorie an, die sich als eine Permeabilitätstheorie der Narkose bezeichnen läßt[1]).

Lipoidlöslich und oberflächenaktiv sind aber keineswegs bloß chemisch träge Verbindungen, wie die typischen Narkotika, sondern auch manche Säuren, Basen und Salze, und wenn diese im Sinn der physikalisch-chemischen Theorie der Narkose, wie namentlich durch Overton gezeigt wurde, auch narkotische Wirkungen entfalten, so gehen doch — eben im Zusammenhang mit der chemischen Aktivität — noch andere pharmakologische und toxikologische Wirkungen nebenher, für die die Vorbedingungen aber erst durch ihre Lipoidlöslichkeit bzw. Adsorbierbarkeit geschaffen sind. Auch das wird im folgenden dargelegt werden.

Die im vorigen Kapitel gewonnenen Vorstellungen über die Wirksamkeit der Zellgrenzfläche und über ihre physikalische und chemische Struktur erhalten somit eine neue große Bedeutung: sie werden zur Grundlage für die Theorie zahlreicher pharmakologischer und toxikologischer Wirkungen. Unsere Kenntnisse vom Zellgeschehen werden dadurch wesentlich erweitert. —

Die Lipoidtheorie der Narkose. Die Lipoidtheorie der Narkose fußt auf der Feststellung des Parallelismus zwischen Teilungskoeffizient Lipoid : Wasser und narkotischer Kraft. Um die letztere für die verschiedenen Narkotika kennen zu lernen, ist es erstens notwendig, jedesmal dasselbe Zellmaterial zu untersuchen; denn die verschiedenen Objekte sind sehr verschieden narkotisierbar, das Zentralnervensystem z. B. leichter als das Flimmerepithel, Wirbeltiere leichter als viele Wirbellose und Pflanzen. Zweitens muß stets das gleiche Stadium der Narkose herbeigeführt werden; am besten ist es, die kritische narkotische Konzentration oder die narkotische Grenzkonzentration aufzusuchen, d. h. diejenige Narkotikumkonzentration in der die Zellen umspülenden Lösung, bei der eben die jeweils untersuchte Funktion charakteristisch verändert, etwa die Beweglichkeit eben aufgehoben wird. Beim Studium der Narkotisierbarkeit des Zentralnervensystems ist es also z. B. notwendig, die Narkotikumkonzentration im Blut im Moment des Eintritts der Lähmung zu erfahren. Die Aufgabe scheint nicht leicht zu lösen, sie läßt sich

---

[1]) Einen umfassenden Überblick über das ganze Narkoseproblem gewährt die Monographie von H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

aber in manchen Fällen recht vereinfachen, wie z. B. bei dem viel verwendeten Objekt der Froschlarven.

Ermittelung der kritischen narkotischen Konzentration. Wenn man dem Wasser, in dem die Froschlarven herumschwimmen, ein Narkotikum zusetzt, so diffundiert es zunächst durch Haut und Kiemen hindurch, gerät in den Kreislauf und wird in Blut und Lymphe den Ganglienzellen zugeführt. Wenn man nun von dem geringen Salzgehalt der Körperflüssigkeiten absieht, der die Löslichkeit des Narkotikums zwar merklich, aber doch in unwesentlichem Maß herabsetzt, so kann man annehmen, daß einige Zeit nach Beginn des Versuchs die Konzentration an Narkotikum in dem äußeren und inneren flüssigen Medium gleich groß ist[1]). Anfänglich wird noch aus dem inneren Medium fortdauernd etwas von dem hereingedrungenen Narkotikum wieder herausgenommen, zum Teil etwa von den Lipoiden, auch von dem Fett der verschiedenen Organe; aber schließlich stellt sich ein Gleichgewichtszustand zwischen der Körperflüssigkeit und den verschiedenen Narkotikum absorbierenden Körperbestandteilen her. Denn davon, daß andauernd ein Bruchteil des Narkotikums im Körper auch gespalten und verbrannt werden kann, können wir hier absehen. Im Gleichgewichtszustand enthalten also Blut und Lymphe das Narkotikum in annähernd derselben Konzentration, wie die Lösung, in der die Froschlarven sich befinden; es ist also so, als ob ihr Nervensystem unmittelbar in der Narkotikumlösung badete. Wenn man nun die Konzentration des Narkotikums in dem Wasser variiert, und wenn man eine Konzentration herausfindet, bei der gerade die narkotische Lähmung eintritt, so kann man sagen, daß die kritische Konzentration gefunden ist.

Bei dieser Methode, den maßgebenden Wert zu bestimmen, ist man an die kiemen- und hautatmenden Wassertiere als Versuchsmaterial gebunden. Aber wenigstens für die leicht flüchtigen unter den Narkoticis läßt sich die kritische Konzentration nach einem Verfahren von Paul Bert auch an den in der Luft lebenden Organismen messen. Bevor diese Methode beschrieben wird, seien kurz die Gründe aufgezählt, warum es nach Overton unmöglich ist, an Luftatmern auch für die nicht flüchtigen Narkotika den kritischen Wert zu bestimmen —, wenigstens ohne bedeutende operative Eingriffe. Alle Schwierigkeiten laufen darauf hinaus, daß sich nicht eine dauernde, gleichmäßige, willkürlich variierbare Konzentration des Narkotikums in den Säften der Tiere herstellen läßt. Man ist darauf angewiesen, die nicht flüchtigen Narkotika subkutan, intravenös, intraperitoneal oder per os einzuverleiben, und ist nach einer dieser Prozeduren ganz und gar der unbekannten Individualität des Versuchstieres preisgegeben. Je nachdem es langsam oder schnell resorbiert, je nach den Zirkulationsverhältnissen von Blut und Lymphe, je nach der Größe der Fettdepots, die das Narkotikum abfangen

---

[1]) Mit dieser Annahme scheinen Versuche im Widerspruch zu stehen, nach denen das Lösungsvermögen der Blutflüssigkeit (Serum) für die Narkotika erheblich größer ist als das des Wassers (Moore und Roaf, Proc. Roy. Soc. B **73**, 382 (1904) und **77**, 86 (1906)); dies beruht aber nur darauf, daß die Narkotika teils von Eiweiß, das in disperser Phase im Serum enthalten ist, adsorbiert und teils von den Serumlipoiden gelöst oder gleichfalls adsorbiert werden; für die Verteilung kommt es indessen allein auf das freie gelöste Narkotikum an.

können[1]), je nach der Nieren- und Schweißdrüsentätigkeit muß trotz gleicher Dosierung die Konzentration in den Säften von Tier zu Tier verschieden sein. Es ist also niemals möglich, auf diesen Wegen die augenblickliche Konzentration des Narkotikums in den Säften zu erfahren.

Bei den flüchtigen Narkoticis ist es etwas anderes. Denn es bietet keine Schwierigkeit, ähnlich wie ein flüssiges Milieu externe mit konstantem Narkotikumgehalt für die Wassertiere, ein luftförmiges, konstant zusammengesetztes Milieu für die Lufttiere herzustellen, von dem aus sich die Säfte des atmenden Tieres mit Narkotikum beladen können, bis deren Gehalt dem Absorptionskoeffizienten für den Dampf des Narkotikums entspricht; ebensowenig bereitet es Schwierigkeiten, die Dampftension des Narkotikums in bestimmter Weise zu variieren und damit unter Zugrundelegung des Henryschen Absorptionsgesetzes in ebenso bestimmter Weise den Gehalt der Säfte an Narkotikum zu beeinflussen. Man braucht dann nur den Absorptionskoeffizienten der verschiedenen Mittel für Wasser, bzw. für die wasserähnlichen Gewebssäfte bei der Körpertemperatur des Versuchstieres zu kennen und den Dampfdruck des Narkotikums so weit zu steigern, daß gerade Narkose eintritt, um die kritische Konzentration ausrechnen zu können.

An einem Beispiel von Overton soll die Methode kurz erläutert werden: Froschlarven werden durch Äther innerhalb 1—2 Minuten für Stunden und Tage, ohne geschädigt zu werden, narkotisiert, wenn die Lösung bei 17° etwa 0·2—0·3 % Äther enthält, und erwachen dann ebenso rasch, wie sie eingeschläfert sind, wenn man sie in reines Wasser überträgt. Man kann nun den Versuch auch so ausführen, daß man die Larven in einem Schälchen in wenige Kubikzentimeter Wasser bringt und dieses in einen größeren Luftraum setzt, der bei 17° im Liter mindestens 0·07 g Ätherdampf enthält; die Larven verfallen auch dann binnen kurzem in Narkose. Ferner bringt man in einen zweiten Luftraum, in dem bei 20° 0·2 g Äther pro Liter enthalten sind, einen Hund; er verfällt bei diesem Äthergehalt gerade in Schlaf. Es fragt sich, ob erstens bei der Absorption des Äthers von der Luft aus die Froschlarven bei derselben Konzentration narkotisiert werden, wie dann, wenn man den Äther direkt in Wasser löst — wenn das der Fall ist, so ist die Brauchbarkeit der beschriebenen Methode bewiesen —, zweitens fragt es sich, wie sich die kritischen Konzentrationen bei ganz verschiedenen Tieren zueinander verhalten.

Die kritischen Konzentrationen kann man ausrechnen, wenn man den Äthergehalt gesättigter wässeriger Lösungen und die zugehörigen Tensionen des darüber befindlichen Ätherdampfes kennt. Befinden sich 3·32 g Ätherdampf in 1 Liter, so ist die Spannung 1 Atm. = 760 mm bei 0°, also $\frac{0{\cdot}07}{3{\cdot}32} \cdot 760 = 16{\cdot}02$ mm, wenn, wie in dem Froschlarvenversuch, nur 0·07 g in 1 Liter enthalten sind. Dann ist aber die Spannung bei 17° $\frac{16{\cdot}02 \cdot (273 + 17)}{273} = 17{\cdot}01$ mm. Eine gesättigte wässerige Lösung von Äther bei 17° enthält 6·7 g Äther in 100 g Wasser und hat eine Spannung von 360 mm, eine Lösung von 17 mm enthält demnach $\frac{17}{360} \cdot 6{\cdot}7 = 0{\cdot}316$ %. Unter der Annahme, daß sich in seiner Absorptionsfähigkeit das Froschblut wie Wasser

[1]) Daher werden magere Tiere bei innerlicher Verabreichung des Narkotikums leichter gelähmt als fette: Mansfeld, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. **15,** 467 (1905) und **17,** 343 (1908); Mansfeld und Fejes, ebenda **17,** 347 (1908). Siehe ferner: Salzmann, Arch. f. exper. Path. **70,** 233 (1913).

verhält, beträgt also die kritische Konzentration 0·32%. Also eine befriedigende Übereinstimmung mit dem direkt ermittelten Wert!

Bei der Berechnung des analogen Wertes für das Hundeblut ist noch zu berücksichtigen, daß dessen Temperatur etwa 38° beträgt, und seine Absorptionsfähigkeit für Gase dementsprechend geringer sein muß als die der Kaltblütersäfte. Der notwendige Ätherdampfgehalt im Atmungsraum betrug 0·2 g pro Liter, das bedeutet eine Spannung von 45·8 mm bei 0°, von $\frac{45 \cdot 8 . (273 + 20)}{273} = 49 \cdot 1$ mm bei 20°. Unter dieser Spannung atmet der Hund den Äther in sein Blut von 38° hinein. Vorher bei Berechnung des kritischen Wertes für das Froschlarvenblut wurde angegeben, daß bei 17° die gesättigte wässerige Lösung von Äther 6·7% Äther mit einer Spannung von 360 mm enthält; für 38° sind die analogen Zahlen: 5% und 810 mm. Daher bedeutet eine Spannung von 49·1 mm einen Prozentgehalt von $\frac{49 \cdot 1}{810} \cdot 5 = 0 \cdot 3025$. Die kritische Konzentration für Hundeblut ist also 0·30%, d. h. gerade so groß, wie für Froschlarven[1]).

Durch ähnliche weitere Versuche gelangte Overton zu dem Resultat, daß „in der zur Narkose erforderlichen Konzentration des Äthers in dem Blutplasma der Säugetiere (einschließlich des Menschen), der Vögel, Amphibien, Insekten und Entomostraken Gleichheit herrscht, daß bei den verschiedenen Gruppen der Würmer eine mindestens doppelt so hohe Konzentration, bei den Protozoen und Pflanzen eine etwa sechsmal höhere Konzentration zur Narkose erforderlich ist". Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Narkosen mit anderen chemisch indifferenten Mitteln[2]).

Parallelismus zwischen narkotischer Wirkungsstärke und Verteilungsquotienten Öl : Wasser. Mit Hilfe dieser eben erörterten Methoden zur Bestimmung der kritischen Konzentration läßt sich nun der Zusammenhang von narkotischer Wirkungsstärke und von Verteilung zwischen lipoider Substanz und Wasser im allgemeinen leicht erweisen. Dies wird z. B. durch die folgenden zwei Tabellen nach Overton demonstriert, welche sich auf die Narkose von Kaulquappen bis zur Bewegungslosigkeit und auf die Verteilung der Narkotika zwischen Wasser und Olivenöl als Lipoidrepräsentanten beziehen:

I.

Narkotikum	Krit. Konzentr. in Mol.	Löslichkeit Wasser : Öl
Methylalkohol	0·52—0·62	Löslichkeit in aq ∞, erst in über 50 Teil. Öl lösl.
Äthylalkohol	0·27—0·31	30 : 1
Propylalkohol	0·11	8 : 1
norm. Butylalkohol	0·038	löst sich in 12 Vol. aq, in Öl ∞
Isobutylalkohol	0·045	1 : 6
Caprylalkohol	0·0004	löst sich in etwa 2000 Vol. aq, in Öl ∞

[1]) Über Demonstrationsversuche dieser Art s. W. Straub, Zeitschr. f. biolog. Technik 2, 277 (1912).

[2]) Siehe hierzu H. Winterstein, l. c.

II.

Narkotikum	Krit. Konzentr. in Mol.	Löslichkeit Wasser : Öl
Äthylformiat	0·07	1 : 4
Äthylazetat	0·03	Löslichkeit in aq 1 : 15·2; in Öl ∞
Äthylpropionat	0·0098—0·012	„ „ „ 1 : 50 „ „ „
Äthylbutyrat	0·0043	„ „ „ 1 : 190 „ „ „
Äthylvalerianat	0·0019	„ „ „ 1 : 500 „ „ „

Jede dieser Tabelle zeigt für Stoffe aus je einer und derselben homologen Reihe, daß die narkotische Kraft sowohl wie auch der Verteilungsquotient Olivenöl : Wasser von einem Glied der Reihe zum nächsten mehr und mehr ansteigt. Aber da es außer der relativen Löslichkeit zahlreiche physiko-chemische Eigenschaften gibt, die sich bei den Gliedern einer homologen Reihe stufenweise ändern, wie Schmelzpunkt, Siedepunkt, Oberflächenaktivität, Viskosität, Dissoziationskonstante der Säuren, so ist es wichtiger zur Beurteilung der Theorie, Narkotika aus möglichst verschiedenen chemischen Gruppen miteinander zu vergleichen, um insbesondere zu prüfen, inwieweit etwa die schon einleitend (S. 546) gezogene Konsequenz sich bestätigt, daß sich bei der kritischen narkotischen Konzentration jeweils gleich viele Narkotikummoleküle in der Volumeinheit lipoider Phase angereichert haben. Das ist in der Tat nach Versuchen von Kurt H. Meyer und H. Gottlieb-Billroth[1]) in frappantem Maß der Fall. Sie haben nach dem Verfahren von Paul Bert (S. 548) an Mäusen die narkotische Wirkungs-

Substanz	Krit. narkot. Konzentration (in Vol. %) $= C$	Narkot. Kraft $= \frac{100}{C} = N$	Verteilungsquotient Öl : Gasphase bei 37° $= K$	Mol. Konz. des Nark. im Lipoid
Stickoxydul	100	1	1·40 ± 0·1	0·06 ± 0·01
Dimethyläther	12 ± 2	8·3	11·6 ± 0·1	0·06 ± 0·01
Chlormethyl	6·5 ± 1·5	15·4	14·0 ± 1	0·04 ± 0·01
Äthylenoxyd	5·8 ± 1·8	17·3	31 ± 4	0·07 ± 0·03
Chloräthyl	5·0 ± 0·8	20	40·5 ± 1	0·08 ± 0·02
Brommethyl	> 2·3 etwa 3—4	25—30	32 ± 1·5	etwa 0·04
Amylen	4·0 ± 0·5	25	65 ± 6	0·10 ± 0·03
Diäthyläther	3·4 ± 0·3	29	50 ± 4	0·07 ± 0·01
Methylal	2·8 ± 0·4	35	75 ± 6	0·08 ± 0·02
Bromäthyl	1·9 ± 0·3	53	95 ± 4	0·07 ± 0·01
Dimethylazetal	1·9 ± 0·3	53	100 ± 10	0·06 ± 0·02
Diäthylformal	1·0 ± 0·2	100	120 ± 10	0·05 ± 0·01
1·2-Dichloräthylen	0·95 ± 0·1	105	130 ± 10	0·05 ± 0·01
Chloroform	0·44 ± 0·04	228	265 ± 7	0·05 ± 0·01
				Mittel: 0·06

[1]) Kurt H. Meyer und H. Gottlieb-Billroth, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **112,** 55, 1921, ferner Kurt H. Meyer und H. Hopff, ebenda **126,** 281 (1923).

stärke so bestimmt, daß sie für gasförmige oder leicht verdampfbare Stoffe diejenige molare Konzentration des Luftraums, in dem sich die Tiere befanden, feststellten, bei der gerade Narkose eintrat. Die Wirkungsstärke wurde dann mit dem Verteilungsquotienten Öl : Gasraum bei 37° verglichen und zwar im allgemeinen bei der narkotisch wirksamen Gasspannung, da nicht in allen Fällen der Verteilungsquotient, wie es das Henrysche Absorptionsgesetz erfordert, von der Spannung unabhängig ist. So wurden die in der Tabelle (S. 551) angegebenen Ergebnisse erzielt; die Fehlergrenzen sind dabei mit verzeichnet.

Man sieht, daß narkotische Kraft N und Verteilungsquotient K annähernd einander entsprechen, und die letzte Zahlenreihe lehrt, daß trotz der großen chemischen Unterschiede zwischen den einzelnen Narkotika die Narkose stets bei ungefähr der gleichen molaren Konzentration im Lipoid zustande kommt, nämlich die Narkose tritt danach dann ein, wenn sich das Narkotikum bis etwa 0·06 Mol im Lipoid angereichert hat.

Dies Ergebnis ist in zweifacher Hinsicht überraschend. Erstens stimmen Wirkungsstärke und Lipoidlöslichkeit viel besser überein als in den Kaulquappenversuchen von Overton, obwohl in den letzteren die Versuchsbedingungen die einfacheren sind; denn hier schwimmen die Tiere in der Narkotikumlösung umher, dort setzen sie sich ganz allmählich mit dem im Gasraum verdampften Narkotikum ins Gleichgewicht. Zweitens sollte man kaum erwarten, daß, wenn es bei der Narkose auf die Lösung in einer lipoiden Phase der Zellen ankommt, deren Lösungsfähigkeiten so weitgehend mit denen des Öls übereinstimmen, wie es hier zutage tritt. Es wäre wünschenswert, daß diese Versuche an einem Objekt wiederholt werden, an dem der Eintritt der Narkose möglichst genau und quantitativ zu messen ist.

Solcher Objekte gibt es mancherlei. Fühner[1]) und Lillie[2]) haben z. B. die narkotische Hemmung der Teilung von Seeigeleiern untersucht und gefunden, daß die narkotischen Wirkungsstärken sich so wie bei der Narkose des Zentralnervensystems abstufen. Vorzüglich geeignet für quantitative Messungen ist die narkotische Hemmung des Sauerstoffverbrauchs, die von O. Warburg[3]) an Gänseblutkörperchen, an Leberläppchen der Maus, an Bakterien untersucht wurde. Er erhielt z. B. an Gänseerythrozyten folgende Werte:

---

1) Fühner, Arch. f. exper. Pathol. **51**, 1 (1903); **52**, 69 (1904).

2) R. S. Lillie, Journ. of biol. chem. **17**, 121 (1914).

3) O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **69**, 452 (1910); **70**, 413 (1911); Warburg und Wiesel, Pflüg. Arch. **144**, 465 (1912); Usui, ebd. **147**, 100 (1912).

Substanz	Atmungshemmung um 50% durch Mole	Substanz	Atmungshemmung um 50% durch Mole
Methylalkohol	5·0	Azeton	0·9
Äthylalkohol	1·6	Methylpropylketon	0·17
Propylalkohol	0·8	Methylphenylketon	0·014
Butylalkohol	0·15	Azetonitril	0·85
Amylalkohol	0·045	Propionitril	0·36
Methylurethan	13	Valeronitril	0·06
Äthylurethan	0·33	Dimethylharnstoff	1·4
Propylurethan	0·13	Diäthylharnstoff	0·52
Butylurethan	0·043	Phenylharnstoff	0·018
Phenylurethan	0·003		

Die „Regel der homologen Reihen", das gesetzmäßige Anwachsen der narkotischen Kraft mit der Länge der C-Kette in einer Reihe, wird hier durch eine weitere Anzahl von Beispielen illustriert. Die Regel gilt nun aber nicht immer bis zu den höchsten Gliedern der Reihe. Schon Overton bemerkte z. B., daß Cetylalkohol $C_{16}H_{23}OH$ überhaupt nicht narkotisiert, obwohl sein Teilungskoeffizient sehr hoch ist. Dies ist aber nur eine scheinbare Ausnahme von der Regel; sie ist darin begründet, daß die absolute Löslichkeit mit der Länge der C-Kette rasch abnimmt. Beim Cetylalkohol ist sie sowohl in Wasser wie in Öl äußerst gering, bei anderen Verbindungen nur in Wasser, und Narkose kann dann allenfalls nach sehr langer Zeit eintreten, weil von den Lipoiden der Zellen einem großen Lösungsquantum nur nach und nach in minimalen Portionen und besonders auch verzögert wegen des winzigen Konzentrationsgefälles zwischen der äußerst verdünnten Lösung und den Körpersäften diejenige Menge Narkotikum entzogen werden kann, die zu der wirksamen Beladung der Lipoide notwendig ist. Daher sind die aromatischen Verbindungen, die zum großen Teil im Wasser sehr wenig löslich sind, wie Benzol, Xylol, Naphthalin, so schlecht zur Narkose zu gebrauchen. Aber sie sind doch Narkotika und zum Teil sogar äußerst kräftige. Z. B. werden Froschlarven in einer Lösung von 1 Teil Phenanthren auf 1500 Liter Wasser noch gelähmt; allerdings vergehen bis zum Eintritt der Narkose 36 Stunden, und entsprechend langsam ist die Entgiftung in reinem Wasser.

Wie weit nun durch die zitierten und viele andere Versuche die Lipoidtheorie der Narkose gestützt erscheint, das hängt von dem Maßstab der Kritik ab, den man anlegt. Versuche, wie die von Kurt H. Meyer und Gottlieb-Billroth erscheinen als ein vortrefflicher Beweis, in anderen Fällen begegnet man einer nur sehr mäßigen Proportionalität von Wirkungsstärke und Verteilung, so z. B. wenn nach der Tabelle von Overton (s. S. 550) die narkotische Kraft vom Äthyl-

zum Isobutylalkohol etwa um das 6fache, der Verteilungsfaktor um das 180fache steigt, oder wenn nach H. H. Meyer Chloralhydrat die Kaulquappen bei 36° etwa 36mal stärker narkotisiert als Azeton, obwohl beide bei 36° den gleichen Verteilungsfaktor haben. In solchen Fällen weisen die Anhänger der Theorie teils auf die chemischen Nebenwirkungen, die die Narkotika neben ihrem physikalischen Wirkungsmodus entfalten, teils auf die wahrscheinlichen Unterschiede in dem Lösungsvermögen der Zellipoide und des meist an deren Stelle untersuchten Olivenöls hin. Wir haben schon bei Gelegenheit der Erörterung der Lipoidtheorie der Zellpermeabilität im vorigen Kapitel erfahren, daß es an systematischen Untersuchungen über die Verteilung zwischen wässeriger Lösung und Lipoid in störendem Maße mangelt. Zahlreiche Untersuchungen über die Verteilung der Narkotika auf lebende Zellen und Gewebe selber, wie sie namentlich von Pohl[1]), Archangelsky[2]), Nicloux[3]), O. Warburg und Wiesel[4]), Storm van Leeuwen[5]) ausgeführt sind, haben für die Stellungnahme zu der Lipoidtheorie der Narkose wenig ergeben. Die Zellen reichern sich im Verhältnis zur umspülenden Lösung oft deutlich an Narkotikum an, in überragendem Maß gewisse Teile des Zentralnervensystems und das Fettgewebe, die durch ihren Reichtum an fettigen Lösungsmitteln ausgezeichnet sind. Als Stütze der Theorie kann man von solchen Versuchen allenfalls die S. 501 zitierten Feststellungen von O. Warburg und Wiesel anführen, nach denen die Verteilung einigermaßen der Narkotisierfähigkeit entspricht.

Die Adsorptionstheorie der Narkose: Nun wurde aber bereits (S. 546) darauf aufmerksam gemacht, daß ähnlich wie zur Erklärung der „Permeabilitätserscheinungen neben der Lipoidtheorie auch eine Adsorptionstheorie der Narkose entwickelt worden ist. J. Traube[6]) hat zuerst als den entscheidenden Faktor für die Narkose die Oberflächenaktivität der Narkotika bezeichnet, weil diese nicht allein ihrer Wirkungsstärke vielfach ebenso symbat ist wie die relative Lipoidlöslichkeit, sondern weil in besonderen Fällen, nämlich bei der Wirkung der Glieder einer homologen Reihe Narkotisierfähigkeit und Oberflächenaktivität quanti-

---

[1]) Pohl, Arch. f. exper. Pathol. **28,** 239 (1891).

[2]) Archangelsky, ebenda **46,** 347 (1901).

[3]) Nicloux, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908.

[4]) O. Warburg und Wiesel, Pflügers Archiv **144,** 465 (1912).

[5]) Storm van Leeuwen, ebd. **159,** 291 (1914); **165,** 84 (1916); **166,** 65 (1916).

[6]) J. Traube, Pflügers Arch. **132,** 511 (1910); **153,** 276 (1913); **160,** 501 (1915); **161,** 530 (1915).

tativ so zusammenhängen, wie es die Adsorptionstheorie erwarten läßt, die Lipoidtheorie aber wohl nicht erfordert. Wir haben früher (S. 168) die sogenannte Traubesche Regel kennen gelernt, nach der in isokapillaren Lösungen von Stoffen einer homologen Reihe die Konzentrationen mit wachsender Länge der C-Kette im Verhältnis $1:3:3^2:3^3\ldots$ abnehmen, und diese Traubesche Regel gilt auch bei der Narkose; denn auch da nehmen die „isonarkotischen“ Konzentrationen in homologen Reihen mit wachsender C-Kette in demselben Traubeschen Zahlenverhältnis ab, wofür wir bereits (auf S. 509) Beispiele kennen gelernt haben[1]. Die isonarkotischen Lösungen der Glieder einer homologen Reihe sind danach isokapillar. Wie weit dies zutrifft, lehrt etwa ein Versuch von Warburg[2], der den O_2-Verbrauch von Gänseblutkörperchen, und ein Versuch von Fühner[3], der die narkotische Lähmung des Froschherzens betrifft.

Substanz	50% Atmungshemmung bei Gänseerythrozyten durch Mole	Relative Kapillardepression	Narkose des Froschherzens durch Mole	Tropfenzahl (Wasser = 39)
Methylalkohol	5·0	31	3·74	50·5
Äthylalkohol	1·6	28	1·21	51·25
Propylalkohol	0·8	35	0·37	51·5
Butylalkohol	0·15	28	0·11	51·25
Amylalkohol	0·045	28	0·039	52·25
Heptylalkohol	—	—	0·003	51·25

Man wird danach zu der Vorstellung gelangen, daß sich bei der Narkose die Narkotika an den Zellgrenzflächen gerade so konzentrieren, wie es nach dem Gibbs-Thomsonschen Satz (S. 159) an der an die Luft angrenzenden Oberfläche der Lösungen geschieht, und daß von da aus die Narkotika irgendwie weiter auf die Zellen einwirken.

Vergleicht man aber Narkotika aus verschiedenen chemischen Gruppen miteinander, so zeigt sich, daß die isonarkotischen Lösungen bei weitem nicht immer isokapillar sind, und — was wichtiger ist — daß den vielen Fällen, in denen Wirkungsstärke und Oberflächenaktivität symbat sind, Fälle gegenüberstehen, in denen jeder Zusammenhang vermißt wird. So ist z. B. die molare narkotische Grenzkonzentration der Urethane kleiner als die der entsprechenden Alkohole (siehe Tabelle S. 553), und doch erniedrigen sie die Oberflächenspan-

[1] Siehe auch Yas Kuno, Arch. f. exper. Pathol. **74**, 399 (1913); **77**, 206 (1914). Fühner, Zeitschr. f. Biol. **57**, 465 (1912); Biochem. Zeitschr. **120**, 143 (1921).

[2] O. Warburg, Biochem. Zeitschr. **119**, 134 (1921).

[3] Fühner, ebenda **120**, 143 (1921).

nung des Wassers erheblich weniger; noch ausgesprochener ist das bei den substituierten Harnstoffen, z. B. bei Phenylharnstoff, der Fall, und nach Fühner[1]) verändern Pentan, Oktan, Benzol und zahlreiche Halogenkohlenwasserstoffe, z. B. Chloroform, die Oberflächenspannung des Wassers überhaupt nicht, obwohl sie kräftig und reversibel wirkende Narkotika sind[2]).

Nach den Erfahrungen des vorigen Kapitels liegt es nun nahe, an die Stelle der Oberflächenaktivität, auf die J. Traube die narkotische Wirkungsstärke bezog, die Adsorbierbarkeit, d. h. die Anreicherung an ein festes oder flüssiges Adsorbens statt an Luft, zu setzen und zuzusehen, ob dieser Zusammenhang allgemeiner gültig ist. In der Tat werden die eben genannten oberflächeninaktiven Phenylharnstoff, die Kohlenwasserstoffe und Halogenkohlenwasserstoffe, die der ursprünglichen Traubeschen Theorie Schwierigkeiten bereiten, von Tierkohle gut adsorbiert[3]), und auch sonst verhalten sich feste anorganische Adsorbentien gegenüber den Narkotika merkwürdig ähnlich den narkotisierbaren organischen Systemen. So hat O. Warburg[4]) gezeigt, daß die bereits (S. 343 und 347) erwähnte Verbrennung von Oxalsäure an Blutkohle durch Narkotika gehemmt werden kann, wobei die Glieder einer homologen Reihe umso wirksamer sind, je länger die C-Kette ist; das Gleiche gilt nach Meyerhof[5]) für die H_2O_2-Katalyse an kolloidalem, also fein verteiltem Platin, wie die folgende Tabelle am Beispiel einwertiger Alkohole zeigt. In dieser Tabelle ist ferner die Wirkung von Gliedern aus verschiedenen homo-

Substanz	Etwa 60% Hemmung der H_2O_2-Katalyse durch Mole	Substanz	50% Atmungshemmung durch Mole	Gleichstarke Hemmung der Cystinverbrennung durch Mole
Äthylalkohol	1·7	Äthylalkohol	0·6	0·32
Propylalkohol	0·66	Amylalkohol	0·045	0·0015
Isobutylalkohol	0·4	Dimethylharnstoff	1·4	0·03
Isoamylalkohol	0·25	Diäthylharnstoff	0·52	0·002
Heptylalkohol	etwa 0·01	Phenylharnstoff	0·018	0·0002
		Azetonitril	0·85	0·2
		Valeronitril	0·06	0·003
		Azeton	0·9	0·07
		Methylphenylketon	0·014	$<$ 0·0004

[1]) Fühner, Biochem. Zeitschr. **115**, 235 (1921) und **120**, 143 (1921).
[2]) Siehe auch Joachimoglu, ebenda **120**, 203 (1921).
[3]) Siehe dazu J. Traube und P. Klein, ebenda **120**, 111 (1921).
[4]) O. Warburg, Pflügers Arch. **155**, 547 (1914).
[5]) Meyerhof, ebenda **157**, 307 (1914).

logen Reihen auf die Atmung von Gänseblutkörperchen der Wirkung auf die eigentümliche von Warburg gefundene Verbrennung von Cystin an Tierkohle (S. 298) gegenübergestellt[1]).

Die Verbrennung an Kohle und die *Pt*-Katalyse des H_2O_2 lassen sich also in derselben Weise narkotisieren, wie die Verbrennung durch Zellen. Die Natur der Narkose im Atmungsmodell ist aber wohl verständlich; denn wir haben früher (S. 171) erfahren, daß ein oberflächenaktiver Stoff einen weniger oberflächenaktiven aus der Oberfläche des Adsorbens zu verdrängen vermag; die zersetzlichen Stoffe werden also mehr oder weniger, d. h. je nach Konzentration und Größe der Adsorptionskonstanten (S. 169), von dem Ort der Wirkung durch die Narkotika fern gehalten.

Die Richtigkeit dieser Auffassung ist von O. Warburg[2]) folgendermaßen bewiesen worden: es wurden für verschiedene Narkotika diejenigen Konzentrationen (c) ausprobiert, welche von der Gewichtseinheit Kohle die gleiche Menge Cystin verdrängen und infolge dessen auch die Oxydation des Cystins gleich stark hemmen; ferner wurden die zugehörigen Mengen (x) Narkotikum (in Millimolen) festgestellt, welche von der Kohle adsorbiert sind. Die erhaltenen Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Substanz	c (in Mol pro l)	x (in Millimol pro g Kohle)	$x \cdot (V_m)^{2/3}$
Dimethylharnstoff	0·03	1·1	9·0
Diäthylharnstoff	0·002	0·68	6·9
Phenylharnstoff	0·0002	0·76	8·7
Azetamid	0·17	1·2	7·3
Valeramid	0·003	0·62	6·9
Azeton	0·073	1·33	8·3
Methylphenylketon	$<$ 0·0004	0·73	8·0
Amylalkohol	0·0015	0·87	7·9
Azetonitril	0·2	1·5	7·7

Es ergibt sich also, daß, so verschieden auch die isonarkotischen Konzentrationen in den Lösungen sind, die adsorbierten Millimole nur zwischen 0·6 und 1·5 schwanken. Gerade diese Schwankungen sind aber ein Beweis dafür, daß die Kohlenarkose auf Adsorption beruht. Denn wenn die Narkotika dadurch ihre Hemmungen ausüben, daß sie auf der Kohlenoberfläche den reagierenden Stoffen den Platz weg-

[1]) O. Warburg und Negelein, Biochem. Zeitschr. **113**, 257 (1921) u. **119**, 134 (1921).

[2]) O. Warburg, Biochem. Zeitschr. **119**, 245 (1921).

nehmen, dann kommt es für den Grad der Hemmung nicht bloß auf die Zahl der Narkotikummoleküle, sondern auch auf das Molekularvolum V_m des einzelnen Narkotikums an; ein Narkotikum mit großem Molekularvolumen muß relativ wirksamer sein, als ein solches mit kleinem Molekularvolumen. Dies trifft nach der obigen Tabelle wirklich zu und wird zahlenmäßig durch die letzte Reihe erwiesen.

Wenn man nun so die narkotischen Hemmungen von Zellfunktionen mit ähnlichen Hemmungen an anorganischen Phasengrenzen in Parallele setzen kann, dann muß natürlich die Frage aufgeworfen werden, ob sich die Lipoidtheorie nicht hierdurch erledigt; denn die eben genannten narkotisierbaren Modelle enthalten ja gar keine Lipoide, und feste oder flüssige Grenzflächen gibt es natürlich bei jeder Zelle. Um die Entbehrlichkeit der Lipoidtheorie zu beweisen, hat O. Warburg folgende Versuche veranlaßt: es wurde die Verteilung von Thymol, einem stark wirksamen Narkotikum, zwischen Wasser und Blutkörperchen-Stromata untersucht, wobei sich dasselbe Verteilungsverhältnis ergab, ob die Stromata mit Alkohol und Äther größtenteils von ihren Lipoiden befreit waren oder nicht[1]; dieselben Versuche mit Heptyl- und Oktylalkohol angestellt zeigten dagegen, daß die lipoidhaltigen Stromata erheblich mehr Narkotikum binden als die entfetteten[2]. Ferner zeigten Warburg und Wiesel[3], daß das Gärvermögen der Azeton-Dauerhefe, deren Fett größtenteils extrahiert ist, durch die Narkotika gerade so nach Maß ihrer Wirkungsstärke gehemmt wird, wie das der lebenden Hefe oder auch des Hefepreßsaftes. Zur Entscheidung über die Lipoidtheorie wurde ferner die Frage aufgeworfen, ob das Anwachsen der narkotischen Hemmung mit der Konzentration des Narkotikums mehr dem Verteilungssatz (S. 489) oder mehr der Adsorptionsisotherme (S. 162) entspricht, d. h. ob gleiche Konzentrationszunahmen gleiche Hemmungszunahmen bedingen, oder ob die ersten Konzentrationssteigerungen wirksamer sind, als die späteren. Die Untersuchung lieferte sehr verschiedene Resultate. Die folgende Tabelle nach Warburg[4] zeigt z. B., daß die Oxalsäureverbrennung an Kohle eher entsprechend einer Adsorption von den verschiedenen Konzentrationen eines Narkotikums gehemmt wird, als die Atmung der Blutzellen.

---

[1] Usui, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **81**, 175 (1912).
[2] Dorner, Sitzungsber. Heidelberger Akad. Abt. B (1914).
[3] O. Warburg und Wiesel, Pflügers Arch. **144**, 465 (1912).
[4] O. Warburg, ebenda **155**, 547 (1914); Zeitschr. f. physiolog. Chemie **76**, 331 (1911).

Narkotikum	Oxalsäure-Kohle Prozent	Oxalsäure-Kohle prozent. Hemmung	Narkotikum	Rote Blutkörperchen Prozent	Rote Blutkörperchen prozent. Hemmung
Methylurethan	0·05	0	Äthylurethan	1·25	14
	0·5	34		2·5	22
	5·0	46		5·0	88
	10·0	60	Propylurethan	1·0	44
Äthylurethan	0·5	42		2·0	94
	5·0	65	Phenylurethan	0·025	33
	10·0	76		0·05	55
Phenylurethan	0·005	34		0·1	90
	0·05	90			

In sehr vollkommener Weise wird dagegen die Assimilation einer chlorophyllführenden Alge durch Phenylurethan entsprechend einer Adsorptionsisotherme gehemmt, wie die folgende Kurve nach Warburg[1]) zeigt, bei der auf der Abszisse die Narkotikumkonzentrationen (Phenylurethan), auf der Ordinate die Hemmungen der Assimilationsgeschwindigkeit abgetragen sind (Abb. 82). Andrerseits wirkt bei der Atmung nitrifizierender Bakterien nach Meyerhof[2]) das Narkotikum in höheren Konzentrationen nicht nur nicht relativ schwächer als in niedrigen Konzentrationen, so wie es für einen Adsorptionsvorgang zu erwarten wäre, sondern sogar relativ stärker, und die Reduktion von Nitrobenzol zu Phenylhydroxylamin durch Muskulatur wird von den Narkotika annähernd proportional ihrer Konzentration gehemmt (W. Lipschitz und Gottschalk[3]).

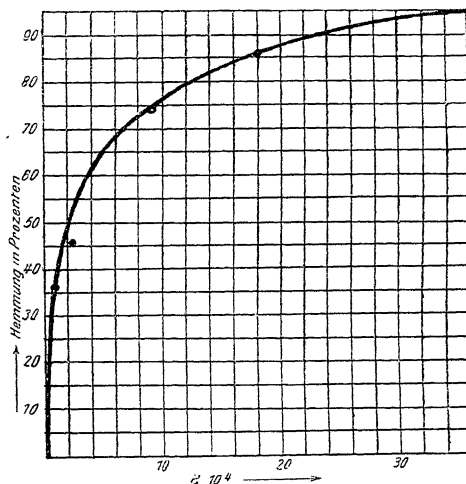



Abb. 82.

Ob diese verschiedenen Befunde durchaus der Adsorptionsauffassung widersprechen, kann jedoch bezweifelt werden, da bei der Adsorption an eine gequollene und eventuell hochdisperse Phase, wie sie

[1]) O. Warburg, Biochem. Zeitschr. **103,** 188 (1920).

[2]) Meyerhof, Pflügers Arch. **165,** 229 (1916).

[3]) W. Lipschitz und Gottschalk, ebenda **191,** 1 (1921).

bei Zellen in Betracht zu ziehen ist, Nebenwirkungen die typische Adsorption verschleiern können.

Sehr viel diskutiert ist als Kriterium für die beiden Theorien der Narkose der Einfluß der Temperatur. H. H. Meyer[1]) hat seiner Zeit als gewichtiges Argument für die Lipoidtheorie die Beobachtung in die Wagschale geworfen, daß bei manchen Narkotika die Wirkungsstärke mit der Temperatur steigt, — so bei Äthylalkohol, Chloralhydrat und Azeton — während sie bei andern — Salizylamid, Benzamid und Monazetin — mit steigender Temperatur sinkt, und daß in entsprechend gegensätzlichem Sinn auch der Verteilungsquotient Öl : Wasser sich ändert. Als dann die Adsorptionstheorie mehr und mehr in den Vordergrund rückte, mußte natürlich die Frage aufgeworfen werden, wie die Anreicherung der genannten Narkotika in Grenzflächen von der Temperatur beeinflußt wird. Dabei stellte sich heraus, daß die angegebene gegensätzliche Wirkung der Temperatur auf die Narkose in Wirklichkeit nicht vorhanden ist, und daß sie nur unter bestimmten Umständen durch Übereinanderlagerung von Narkose und Kältelähmung vorgetäuscht wird. Wahrscheinlich wirkt Temperaturerhöhung stets narkosesteigernd; wenigstens ist es bisher für die Erregungsleitung des Nerven und die Kontraktilität des Muskels vom Frosch von Unger[2]) und mir[3]), für einen kleinen Fisch, eine Leuciscusart, von Unger und für Kaulquappen von Bierich[4]) gezeigt worden[5]). Für die Theorien der Narkose kann aber daraus nichts gefolgert werden. Denn die Änderungen, welche relative Löslichkeit und Adsorption durch die Temperatur erfahren, sind ganz unregelmäßig; so bewegt sich nach H. H. Meyer, v. Knaffl-Lenz und Bierich der Verteilungsquotient Öl : Wasser mit der Temperatur bei den verschiedenen Narkotika in verschiedener Richtung, dasselbe ist nach Unger bei der Änderung der Oberflächenspannung der wäßrigen Narkotikumlösungen gegen Öl der Fall, und die Adsorption an Kohle wird nur sehr unbedeutend und ebenfalls unregelmäßig geändert (siehe S. 165). Nur die Oberflächenspannung der Narkotikumlösungen gegen Luft scheint stets mit steigender Temperatur zu sinken[6]).

Die narkotische Hemmung chemischer Reaktionen und ihre Bedeutung. Bei den Erörterungen über den Zusammenhang von Lipoidlöslichkeit oder Adsorption und Narkose ist immer wieder begreiflicherweise die Frage aufgeworfen worden, wie man sich jeweils das Zustandekommen der verschiedenen narkotischen Hemmungen zu denken habe, etwa die Unterdrückung der Zellteilungen, die Aufhebung des Leitungsvorgangs im Nerven oder der Erregbarkeit des Muskels. Nur für die Hemmung der chemischen Reaktionen in heterogenen

---

[1]) H. H. Meyer, Arch. f. exper. Pathol. **46**, 338 (1901).

[2]) Unger, Biochem. Zeitschr. **89**, 238 (1918).

[3]) Höber, Pflügers Arch. **174**, 218 (1919).

[4]) Bierich (unter Höber), ebenda **174**, 202 (1919).

[5]) Für Kaulquappen glaubt Unger die Angaben von H. H. Meyer bestätigen zu können. Siehe ferner v. Knaffl-Lenz, Arch. f. exper. Pathol. **84**, 66 (1918); Denecke, Biochem. Zeitschr. **102**, 251 (1920).

[6]) Siehe auch H. Winterstein, ebenda **100**, 81 (1919).

Systemen, wie sie sich in Anbetracht des Vorhandenseins einer Innenstruktur ja zweifellos in den Zellen abspielen, gibt die Adsorptionstheorie eine klare Antwort, da nach ihr die Reagenten durch die Narkotika vom Ort der Reaktion, der Phasengrenze, abgedrängt werden (S. 557). Es ist aber doch fraglich, ob jede Narkose, vor allem ob das Prototyp der narkotischen Hemmung, die Aufhebung der Erregbarkeit, auf der Blockierung chemischer Vorgänge beruht, obwohl anzuerkennen ist, daß es chemische Reaktionen gibt, die, wie der Assimilationsvorgang bei den grünen Pflanzen, gegen die Narkotika noch empfindlicher sind, als selbst das erregbare und narkotisierbare Organ *κατ᾽ ἐξοχήν*, das Zentralnervensystem[1]). Jedenfalls sind, wie wir noch sehen werden, im Verlauf der Narkosestudien noch verschiedene andere physikalisch-chemische Einflüsse der Narkotika bekannt geworden, deren Beteiligung am Narkosevorgang in Erwägung gezogen werden muß.

Allerdings ist auch die Meinung vertreten, daß tatsächlich der Chemismus der Zellen ganz allgemein den ersten und wesentlichen Angriffspunkt der Narkotika darstellt. Insbesondere hat Verworn[2]) die Narkose mit der Erstickung in Beziehung gesetzt auf Grund zahlreicher Analogien, die zwischen den Änderungen der Erregbarkeit bei der Narkose und bei der Sauerstoffentziehung bestehen, und die Narkose geradezu als eine Absperrung der Oxydationsorte von der Sauerstoffzufuhr durch die Narkotika bezeichnet. Die vorangegangenen Seiten haben uns auch schon verschiedene Beispiele von einer Herabsetzung der Verbrennungsprozesse durch die Narkotika kennen gelehrt; insbesondere ist sie für zahlreiche Einzelzellen, für die roten Blutkörperchen, für Hefen und Bakterien, für Seeigeleier und Fischspermatozoen[3]), aber auch für Gewebe, wie Skelettmuskeln, Herzmuskeln, Leberläppchen, periphere Nerven, Rückenmark[4]) nachgewiesen. Aber damit ist noch nicht bewiesen, daß die Oxydationshemmung einen wesentlichen Bestandteil der Narkose darstellt. Dafür müßte gezeigt werden, daß bei jeder narkotischen Lähmung

---

1) O. Warburg, Biochem. Zeitschr. **100**, 230 (1919).

2) Verworn, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 37; Narkose, Jena 1912.

3) Siehe insbesondere O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **66**, 305 (1910); **69**, 452 (1910); **70**, 413 (1911); **71**, 479 (1911); Pflügers Archiv **144**, 465 (1912); Ergebnisse der Physyologie 1914, 253.

4) Siehe hierzu E. Rohde und Ogawa, Arch. f. exper. Pathol. **69**, 200 (1912); Tashiro und Adams, Internat. Zeitschr. f. physikal. chem. Biol. **1**, 450 (1914); H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. **61**, 81 (1914); Meyerhof, Pflügers Archiv **175**, 20 (1919); ferner W. Lipschitz und Gottschalk, ebenda **191**, 1 (1921).

auch der Sauerstoffverbrauch des gelähmten Teils mitbetroffen ist; das ist aber keineswegs der Fall. So zeigte Warburg[1]), daß man bei befruchteten Seeigeleiern die Furchung durch Phenylurethan unterdrücken kann, ohne daß der O_2-Verbrauch merklich sinkt, und J. Loeb und Wasteneys[2]) zeigten an dem gleichen Objekt, daß, während das die Oxydationen unterdrückende Cyankali die Furchung erst aufhebt, wenn der O_2-Verbrauch auf etwa ein Drittel herabgesetzt ist, Narkotika, wie Chloralhydrat, Chloroform, Alkohole, dieselbe Hemmung auch ohne merkliche Änderung der Oxydation herbeiführen. Ferner beeinträchtigen nach den Versuchen von E. Rohde und Ogawa und v. Weizsäcker[3]) die Narkotika die mechanische Leistung des Katzen- und Froschherzens bedeutend stärker als ihren O_2-Verbrauch, ja ein narkotisch gelähmtes Herz kann einen fast noch normalen Verbrauch haben. Auch bei Kaulquappen findet man ein großes Mißverhältnis zwischen narkotischer Lähmung und Oxydationshemmung; bei gesteigertem O_2-Partialdruck kann nach v. Issekutz[4]) deren O_2-Verbrauch trotz Narkose sogar größer sein als bei gewöhnlichem O_2-Druck außerhalb der Narkose. Auch Beobachtungen an Pflanzenzellen können der Erstickungstheorie der Narkose entgegengehalten werden; so hob Nothmann-Zuckerkandl[5]) hervor, daß die Protoplasmaströmung bei Vallisneria, die durch O_2-Mangel erst nach Wochen zu sistieren, also sehr wenig O_2-empfindlich ist, unter dem Einfluß von Narkotika leicht zum Stillstand gebracht werden kann. Endlich ist von Winterstein[6]) darauf hingewiesen worden, daß dauernd anaerob lebende Wesen, wie die Askariden oder wie Hefen, ebenfalls narkotisierbar sind[7]).

Wir kommen also zu dem Schluß, daß die Herabsetzung der Oxydationen keinen integrierenden Faktor der Narkose darstellt. Sie ist nur eine von vielen Reaktionshemmungen, die durch die Narkotika herbeigeführt werden können.

Solche Hemmungen sind dann aber wohl immer, wenigstens so

---

[1]) O. Warburg, Z. f. physiol. Ch. **70**, 413 (1911); Münch. med. Woch. 1911, Nr. 46.

[2]) J. Loeb und Wasteneys, Journ. of biol. chem. **14**, 517 (1913); Biochem. Zeitschr. **56**, 295 (1913).

[3]) v. Weizsäcker, Münch. med. Wochenschr. 1915, 217; Sitzungsber. Heidelberger Akad. Abt. B, 1917.

[4]) v. Issekutz, Biochem. Zeitschr. **88**, 219 (1918).

[5]) Nothmann-Zuckerkandl, ebenda **45**, 412 (1912).

[6]) H. Winterstein, ebenda **51**, 143 (1913).

[7]) Siehe hierzu auch Lipschitz und Gottschalk, Pflügers Arch. **191**, 33 (1921) und Winterstein, ebenda **198**, 504 (1923).

lange es sich um die Wirkung indifferenter, d. h. bei der Reaktion nicht selbst mit angegriffener Narkotika handelt, Reaktionen im heterogenen System. Dies ergibt sich mit größerer Deutlichkeit, sobald man die narkotisierbare Reaktion von der lebenden Zelle loszulösen versucht. Zahlreiche Untersuchungen, namentlich von O. Warburg und Meyerhof[1]), haben gelehrt, daß abgetötete Zellen und Zellreste, wie Azetonhefe, Hefemazerationssaft, Hefepreßsaft, zytolysierte unbefruchtete Seeigeleier, zerkleinerte Niere und Leber, die „Körnchen" in den Leberextrakten, ja sogar die anscheinend körnchenfreien Filtrate der Körnchensuspensionen durch Berkefeld-Filter noch atmen, wenn auch im Verhältnis zu den intakten Zellen im allgemeinen nur in mehr oder im weniger stark reduziertem Maß, und ebenso verhalten sich Azetonpulver von Staphylokokken und von Hefen bezüglich der Gärkraft. Alle diese Reaktionen sind aber auch noch durch Narkotika zu hemmen, und zwar in denselben Mengenverhältnissen wie die Zellen selber; es gilt also auch die Regel der homologen Reihen. Nur ein charakteristischer Unterschied ist vorhanden: die narkotisch wirksamen Konzentrationen liegen bei den Zellresten, Preßsäften, Extrakten erheblich höher, als bei den unversehrten Zellen. Methylurethan hemmt z. B. in 5 prozentiger Lösung die Gärkraft der lebenden Hefe zu 75 %, die des Preßsaftes dagegen nur noch zu 20 %. Dieses immer wieder beobachtete Phänomen ist von Warburg damit erklärt worden, daß das strukturierte Protoplasma den oberflächenaktiven Narkotika Gelegenheit bietet, sich an Grenzflächen anzureichern, und daß diese den Sitz der Zellreaktionen darstellten; werde die Zelle zerstört, dann würden demnach die den Umsatz bedingenden Substanzen, also z. B. die intrazellulären Enzyme, von den Strukturflächen losgelöst, und die Narkotika verlören so ihnen gegenüber an Wirkungsstärke; es wäre also eine »Strukturwirkungsstärke« von der gewöhnlichen Wirkungsstärke zu unterscheiden[2]). Nun haben die losgelösten Enzyme allerdings wohl meist auch noch »Struktur« insofern, als sie kolloiddispers sind. So ist es zu erklären, daß im Gegensatz zu zahlreichen Reaktionen im homogenen System z. B. die Inversion von Rohrzucker durch Invertase auch narkotisierbar ist, und daß nach Meyerhof[3]) charakteristischer Weise,

---

[1]) O. Warburg und Meyerhof, Pflügers Arch. **148**, 295 (1912); Warburg und Wiesel, ebenda **144**, 465 (1912); Warburg, ebenda **154**, 599 (1913); **158**, 19 (1914); Meyerhof, ebenda **149**, 250 (1912); **157**, 251 (1914); **169**, 87 (1917); **170**, 367 (1918); Vernon, Journ. of physiol. **45**, 117 (1912); Biochem. Zeitschr. **47**, 374 (1912); Battelli und L. Stern, ebenda **52**, 226 (1913); **67**, 443 (1914).

[2]) Siehe hierzu auch Kap. 12.

[3]) Meyerhof, Pflügers Arch. **157**, 251 (1914).

entsprechend einem typischen Adsorptionsvorgang, die relative Wirksamkeit der Narkotika gegenüber der Invertase bei den kleinsten Konzentrationen am größten ist. Dies veranschaulicht die Abb. 83, in der auf der Abszisse die molaren Konzentrationen verschiedener einwertiger Alkohole, auf der Ordinate die prozentischen Hemmungen der Inversion abgetragen sind. Es spricht ferner für die Mitwirkung von Adsorption, daß nach Meyerhof die prozentische Hemmung der Invertasewirkung durch Narkotikum meist mit der Verdünnung des Rohrzuckers steigt; denn wenn man sich vorstellt, daß das Narkotikum den Rohrzucker von der Enzymoberfläche verdrängt (siehe auch S. 363), und daß bei ein und derselben Narkotikumkonzentration immer die gleiche Menge Rohrzucker verdrängt wird, so muß der Hemmungseffekt relativ um so größer sein, je kleiner die Zuckerkonzentration ist. Immerhin kann man durch künstliche Strukturbildung innerhalb der Invertaselösung die Narkotikumwirkung im Sinne der Warburgschen Annahme verstärken. So zeigte Meyerhof, daß, wenn man die Invertase an kolloidales Eisenhydroxyd adsorbieren läßt, ihre fermentative Wirkung an und für sich unverändert bleibt, daß die Narkotisierbarkeit, insbesondere durch schwerlösliche Narkotika, aber deutlich, wenn auch nicht erheblich zunimmt. Mit der besonderen Wirksamkeit der schwerlöslichen Narkotika hat es aber folgende Bewandtnis: Manche Preßsäfte werden durch sie, z. B. durch Toluol, Thymol, Phenylurethan, überhaupt nicht beeinflußt, während lebende Zellen narkotisiert werden[1]. Diese auffallende, für manche Stoffe lange bekannte Differenz hat zur Unterscheidung von „Zellgiften“ und „Fermentgiften“ Anlaß gegeben; aber nach Warburg beruht das Verhalten bloß darauf, daß selbst in den konzentrierten Lösungen dieser schwerlöslichen Stoffe die für die Fermente kritische narkotische Konzentration noch nicht erreicht ist, daß sie dagegen in den Zellen erreicht und überschritten werden kann, weil in ihnen durch die Grenzflächen die Narkotika adsorptiv konzentriert werden.

Abb. 83.

I Gärungsamylalkohol. II Isobutylalkohol. III norm. Propylalkohol. IV Äthylalkohol. V Methylalkohol.

[1]) Dorner, Zeitschr. f. phys. Chem. **81**, 99 (1912); auch Usui, ebd. **81**, 175 (1912).

Einfluß der Narkotika auf die Kolloide. Für die Erklärung der narkotischen Reaktionshemmungen ist aber nicht allein die mehr oder weniger umfangreiche Zudeckung der Reaktionsorte durch die oberflächenaktiven Narkotika in Erwägung zu ziehen, sondern auch ein sichtlicher kolloid-chemischer Vorgang, nämlich eine Kolloidflockung durch die Narkotika[1]. Moore und Roaf[2], sowie R. Goldschmidt und Přzibram[3] haben nämlich beobachtet, daß die kolloidalen Lösungen von Lipoiden durch relativ kleine Konzentrationen von Narkotikum ausgefällt werden können, während große sie natürlich lösen. Aber auch nicht lipoide, hydrophile Sole werden in der gleichen Weise verändert. Am Hefepreßsaft sahen Warburg und Wiesel[4] eine an Stärke mit der Hemmung der Gärkraft parallel laufende Fällung zustande kommen; den entsprechenden Zusammenhang gibt es nach Battelli und Stern[5] auch bei der narkotischen Lähmung der Oxydationen in Gewebsauszügen einerseits, und der Fällung von Nukleoproteiden der Leber andrerseits; in der folgenden Tabelle sind einige dieser Ergebnisse zusammengestellt.

Substanz	Hemmung der Oxydationen bei 15° durch Mole	Ausfällung der Nukleoproteide bei 15° durch Mole	Narkose von Kaulquappen (n. Overton) durch Mole
Methylalkohol	11·44	12·48	0·62
Äthylalkohol	6·12	1·97	0·31
Propylalkohol	2·04	2·72	0·11
Isobutylalkohol	1·06	—[6]	0·045
Isoamylalkohol	0·41	—	0·023
Azeton	5·70	4·34	0·26
Methyläthylketon . .	2·22	2·41	0·09
Methylpropylketon . .	0·77	—	0·019
Äthylurethan	1·90	2·58	0·037

Bei Invertaselösungen läßt sich sodann nach Meyerhof[7] zwar keine Flockung durch die Narkotika nachweisen, aber wenigstens eine

[1]) Siehe hierzu auch S. 243 und 290.

[2]) Moore und Roaf, Proc. Roy. Soc London, Ser. B **73**, 382 (1904); **77**, 86 (1906).

[3]) R. Goldschmidt u. Přzibram, Zeitschr. f. exper. Path. **6**, 1 (1909); ferner E. Přibram, Wien. Klin. Wochenschr. **21**, Nr. 30 (1908). Siehe auch Calugareanu, Biochem. Zeitschr. **29**, 96 (1910) und Handovsky und R. Wagner, ebenda **31**, 22 (1911).

[4]) Warburg und Wiesel, Pflügers Arch. **144**, 465 (1912); s. ferner K. Spiro, Hofmeisters Beiträge **4**, 300 (1904).

[5]) Battelli und L. Stern, Biochem. Zeitschr. **52**, 226 u. 253 (1913).

[6]) Auch in der gesättigten Lösung keine Fällung.

[7]) Meyerhof, Pflügers Arch. **157**, 251 (1914); auch Biochem. Zeitschr. **86**, 325 (1918).

Verstärkung des Tyndallphänomens (s. S. 211) als Ausdruck einer Dispersitätsverringerung. Die Ursache all dieser Fällungen dürfte wohl in erster Linie mit Freundlich und Rona (S. 244) in einer Sensibilisierung der Flockbarkeit durch mit anwesende Elektrolyte zu erblicken sein.

Fragt man nach der physiologischen Bedeutung der kolloidalen Zustandsänderungen, so wäre, anknüpfend an das zuletzt Gesagte, darauf zu verweisen, daß die Bedingungen für eine Ausflockung und damit Inaktivierung der Enzyme gerade innerhalb der Zellen durch die Anwesenheit von Salzen an sich günstig wären. Aber zu bedenken bleibt, daß, wie auch die Tabelle nach den Versuchen von Battelli und L. Stern lehrt, die Fällungskonzentrationen der Narkotika im allgemeinen die narkotischen Grenzkonzentrationen erheblich übersteigen, so daß es fraglich bleibt, ob die an sich mögliche Flockung in ursächlichen Zusammenhang mit der Narkose zu bringen ist. Speziell für die Erklärung der narkotischen Hemmung der Enzyme reicht zudem die Theorie der adsorptiven Verdrängung vom Reaktionsort aus.

Es ist aber noch eine zweite Wirkung auf die Kolloide zur Erklärung der Narkose herangezogen worden. Nach Untersuchungen von Schryver[1]) über die Gelatinierung einer Natriumcholatlösung in Gegenwart von Kalksalz und entsprechende Untersuchungen von J. Traube und Köhler[2]) über das Erstarren von Gelatine wird die Gelbildung durch die Narkotika verlangsamt, die Gellösung umgekehrt beschleunigt und zwar, wie die folgende Tabelle nach Traube zeigt, im allgemeinen symbat mit ihrer Wirkungsstärke:

Reihenfolge des Einflusses auf die Gelatinierungsgeschwindigkeit	Narkose von Kaulquappen (nach Overton) durch Mole
Chloräthyl	0·004
Äthyläther	0·001
Chloroform	0·0014
Chloralhydrat	0·006
i-Amylalkohol	0·023
Urethan	0·041
i-Butylalkohol	0·045
Methyläthylketon	0·09
tert. Amylalkohol	0·057
Propylalkohol	0·11
Azetonitril	0·36
Äthylalkohol	0·39
Methylalkohol	0·57

[1]) Schryver, Proc. Roy. Soc. London, Serie B **87**, 366 (1914) und **89**, 176 (1916).

[2]) J. Traube und Köhler, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biolog. **2**, 42 (1915). Ferner J. Traube, Pflügers Arch. **176**, 70 (1919).

Auch bei diesen Modellversuchen ist der Wert für eine Erklärung der Narkose mindestens zweifelhaft. Denn erstens übertreffen wiederum die die Gelatinierung verändernden Konzentrationen die physiologisch wirksamen beträchtlich; es kommt aber zweitens hinzu, daß die Narkose einen Gleichgewichtszustand darstellt, daß die Wirkungsstärken sich also auf ein Verteilungsgleichgewicht beziehen, während in den Modellversuchen die Änderung einer Geschwindigkeit untersucht wird. Es wäre also erst noch der Nachweis zu erbringen, daß die Narkotika einen anderen Quellungszustand bewirken. Man kann somit auch nicht wie Traube folgern, daß die Narkotika sich durch Gellösung den Durchtritt durch das Protoplasma erschließen. Traubes eigene Anschauung würde dem übrigens entgegenstehen, da er ja (s. S. 510) annimmt, daß sich in den Lösungen der Narkotika die Zellen mit einer viskösen Adsorptionsschicht umgeben, deren Zähigkeit mit der Größe der Oberflächenaktivität zunimmt.

Tatsächlich kann nach Untersuchungen von Kochmann[1]) nun aber auch der Quellungszustand durch Narkotika verändert werden: sowohl in destilliertem Wasser als auch in $n/100$ Salzsäure wird die Wasseraufnahme des Fibrins durch die Narkotika in reversibler Weise gehemmt. Kochmann schließt daraus, daß die Narkotika durch Schrumpfung den Stoffaustausch der Zellen mit ihrer Umgebung verlangsamen, und daß darin das Wesen der Narkose zu erblicken sei.

Damit berühren wir das Thema des Zusammenhangs zwischen Permeabilität und Narkose. Wir werden bei seiner Erörterung noch einmal (S. 577) auf die Untersuchungen Kochmanns zurückzukommen haben.

Permeabilität und Narkose. Die Erörterungen, welche sich seinerzeit an die Aufstellung der Lipoidtheorie durch H. H. Meyer und Overton anschlossen, haben den Anstoß dazu gegeben, die Frage nach dem Wesen der Narkose noch unter einem ganz anderen physikochemischen Gesichtspunkt als den bisher betrachteten, nämlich vom Standpunkt der Permeabilitätslehre aus zu erwägen. Die Lipoidtheorie konnte ja auf alle Fälle schon deshalb nicht befriedigen, weil sie nur Bedingungen angibt für den Eintritt der Narkose, aber die Narkose nicht erklärt. Denn was hat schließlich die Durchtränkung der Lipoide mit Narkotikum mit der die Narkose kennzeichnenden Aufhebung der Funktion zu tun? Irgendein weiterer Vorgang muß sich doch an die Auflösung in den Lipoiden anschließen. Diese Frage ist freilich belanglos ge-

---

[1]) Kochmann, Biochem. Zeitschr. **136**, 49 (1923).

worden, seitdem die Adsorptionstheorie der Narkose mehr und mehr an die Stelle der Lipoidtheorie getreten ist; denn die Adsorptionstheorie macht es ja verständlich, daß der ganze Chemismus der Zellen in der Narkose mehr oder weniger sistiert werden kann. Die ursprüngliche Diskussion hat aber doch Versuche über die Wirkung der Narkotika veranlaßt, welche zu einer Vorstellung vom Narkosevorgang hinleiten, die weder von der Existenz der Lipoide noch von irgendwelchen Störungen des Chemismus Notiz zu nehmen braucht.

Es wurde schon einmal hervorgehoben, daß die „eigentliche" Narkose der Pharmakologen die Aufhebung der Erregbarkeit bei einem höheren Tier ist; an dem von der Narkose am ersten und am merklichsten betroffenen Organ, dem Nervensystem, dessen Funktion allein

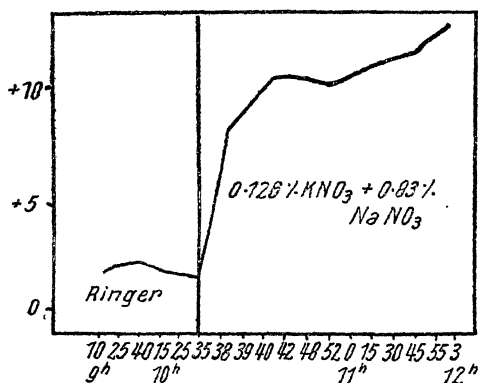
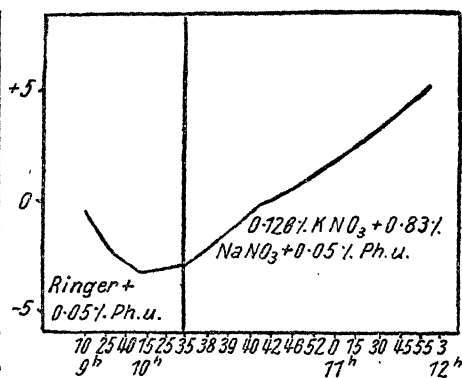



Abb. 84a. Abb. 84b.

darin besteht, erregt zu werden und Erregung zu leiten, äußert sich aber das Erregtsein im Aktionsstrom und äußert sich demzufolge die Narkose im Verschwinden oder in der Schwächung der Aktionsströme. Es wird nun später bei der Erörterung der elektrophysiologischen Phänomene (Kap. 10) näher zu begründen sein, daß man die Aktionsströme von temporären und lokalen Permeabilitätssteigerungen für Ionen herleiten kann, wie ja auch schon im vorigen Kapitel an verschiedenen Beispielen gezeigt wurde (s. S. 534ff.), daß gesteigerte Tätigkeit mit Steigerung der Permeabilität Hand in Hand geht. Diese Ansicht wird unter anderem durch Versuche von mir[1]) nahegelegt, in denen beim Froschmuskel durch lokale Behandlung mit Neutralsalz, z. B. mit Kalisalz, ein Ruhestrom erzeugt wurde, der ähnlich wie der auch nur flüchtige Aktionsstrom wieder verschwindet, wenn man das Salz weg-

1) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

spült. Das Zustandekommen der Salzruheströme kann nämlich deshalb mit Permeabilitätssteigerungen in Zusammenhang gebracht werden, weil die Größe der Ruheströme, die die einzelnen Salze zur Entwicklung bringen, entsprechend den lyotropen Reihen der Kationen und Anionen verschieden ist (s. Kap. 9), die wir in der Lehre von den hydrophilen Kolloiden immer wieder eine Rolle spielen sehen (S. 266ff.), die auch die Durchlässigkeit toter kolloider Membranen beherrschen (s. Kap. 10), und denen wir auch schon beim Einfluß der Alkalisalze auf die Permeabilität der Pflanzenzellen flüchtig begegneten (S. 427). Freilich gibt es auch noch andere Erklärungen für die elektromotorische Wirksamkeit der Ionen entsprechend den lyotropen Reihen, wie später (Kap. 10) gezeigt werden wird. Die temporär und reversibel zu erzeugenden Salzruheströme können nun gerade so durch Narkotika abgeschwächt werden, wie die echten natürlichen Aktionsströme (Höber)[1]. Dies lehrt z. B. die Abb. 84, in der die stromentwickelnde Fähigkeit von KNO_3 (neben $NaNO_3$) in Gegenwart und in Abwesenheit von Phenylurethan gegenüber zwei zueinander gehörigen Sartorien dargestellt ist. Die Narkotika selber sind dabei elektromotorisch unwirksam; ein unverletzter und dadurch stromloser Muskel bleibt stromlos, auch wenn er an der einen Ableitungsstelle mit einer Narkotikumlösung in Berührung gebracht wird; Voraussetzung ist dabei nur, daß die narkotische Grenzkonzentration nicht viel überschritten wird (Höber)[2]. Denn bei Anwendung höherer Konzentrationen erzeugen die Narkotika bemerkenswerterweise bei lokaler Applikation durch lokale Permeabilitätssteigerung einen Ruhestrom, der je nach dem Maß der Überschreitung des Grenzwertes reversibel oder irreversibel ist (Joel)[3]. Auf diese Wirkung der Narkotika werden wir nachher noch einmal zurückzukommen haben (siehe S. 575).

Es gibt nun aber sicherere und vor allem direktere Beweise dafür, daß die Narkotika bei Verwendung relativ niedriger Konzentrationen im Sinn einer Permeabilitätsverminderung wirken können. Dies kann erstens in der Weise gezeigt werden, daß man den Austritt von Stoffen aus dem Zellinnern in Gegenwart und in Abwesenheit von Narkotikum verfolgt. Besonders geeignet dafür sind gefärbte Zellen. So bemerkten Traube[4]) sowie Arrhenius und

---

[1]) Höber, Vierteljahrsschr. d. Naturforsch. Ges. Zürich **52** (1907); Pflügers Arch. **120,** 492 (1907); siehe auch Biochem. Zeitschr. **77,** 51 (1916).

[2]) Höber, Pflüg. Arch. **166,** 593 (1917); s. dagegen Voelkel, ebd. **191,** 200 (1921).

[3]) Joel (unter Höber), Pflügers Arch. **161,** 5 (1915).

[4]) Traube, Biochem. Zeitschr. **10,** 371 (1908).

Bubanovic[1]), daß der Austritt von Hämoglobin, etwa in schwach hypotonischen Lösungen, durch kleine Narkotikumdosen verzögert, durch größere freilch beschleunigt werden kann. Lillie[2]) untersuchte die mit einem gelben Pigment durchsetzten Larven einer Meeresannelide Arenicola. Diese lassen, sobald sie in isotonische Kochsalzlösung versetzt werden, unter sehr heftigen Kontraktionen und Zerfall der Zilien das Pigment aus sich austreten; all das geschieht jedoch nicht, wenn man geeignete Mengen der verschiedensten Narkotika zufügt. Lillie erblickt darin einen Beweis dafür, daß das Kochsalz durch Erregung eine Permeabilitätssteigerung hervorruft, die durch Narkotika gebremst werden kann. Man kann aber ebenso gut sagen, daß der Pigmentaustritt nur eine Folge der übermäßig starken Kontraktion der Larven ist, und daß die Muskelnarkose allein schon zu seiner Hemmung genügt. Dieser Einwurf trifft dann freilich nicht weitere Experimente von Lillie[3]), in denen er den Pigmentaustritt aus Seeigeleiern, die in die Lösungen von reinen *Na*- oder *K*-Salzen eingetragen waren (siehe Kap. 9), ebenfalls durch Narkotika zu hemmen vermochte.

Andere Versuche behandeln die Änderungen der Durchlässigkeit für Elektrolyte, die besonders mit Hilfe von Leitfähigkeitsmessungen mit großer Genauigkeit und nach ihrem zeitlichen Verlauf verfolgt werden können. Die Leitfähigkeitsmethode verwendete bei einer Reihe pflanzlicher Gewebe, insbesondere bei Laminaria, Osterhout[4]) in der früher (S. 430, auch 433) schon geschilderten Weise. Er erhielt mit Äther in verschiedenen Konzentrationen z. B. folgende Widerstände in Ohm:

Wirkungsdauer in Min.	Ätherkonz.	Widerstand in Ohm	Ätherkonz.	Widerstand in Ohm
0	1 %	800	2·96 %	760
10	1	910	2·96	850
20	1	—	2·96	800
30	1	910	2·96	760
50	1	910	2.96	—
60	0	800	2·96	680
70	0	—	0	660
80	0	—	0	680
170	0	800	0	—
480		—	0	680

[1]) Arrhenius und Bubanovic, Meddel. K. Vetensk. Akad. Nobelinstitut **2**, Nr. 32 (1913).

[2]) R. S. Lillie, Amer. Journ. of physiol. **29**, 372 (1912); auch **31**, 255 (1913).

[3]) Lillie, Amer. Journ. of physiol. **30**, 1 (1912).

[4]) Osterhout, Science **37**, 111 (1913); Botan. Gazette **61**, 148 (1916); Journ. of gen. physiol. **1**, 299 (1919).

1% Äther steigert also den Widerstand, vermindert die Durchlässigkeit andauernd und reversibel, während 2% Äther nur vorübergehend die Durchlässigkeit vermindert; es folgt danach nicht bloß ein Anstieg bis zum Normalwert, sondern noch darüber hinaus, und diese Permeabilitätssteigerung erweist sich als irreversibel. Man kann freilich auch schwache Permeabilitätssteigerungen, z. B. mit Alkohol, hervorrufen, die ebenso reversibel sind wie die Permeabilitätsverminderungen. Ähnlich gestaltet sich der Verlauf bei den roten Blutkörperchen. Joel[1]) verfolgte die Widerstandsänderungen in einem Brei von Blutkörperchen, die mit isotonischer Rohrzuckerlösung gewaschen sind und infolgedessen allmählich Elektrolyte austreten lassen. Dieser Austritt kann durch ganz bestimmte Narkotikumkonzentrationen gebremst, durch größere dagegen beschleunigt werden, wie die Abb. 85 für einen Versuch mit Phenylharnstoff zeigt. Auf der Abszisse sind die Prozente Narkotikum, auf der Ordinate die Leitfähigkeiten abgetragen. Die Kurvenschar lehrt, daß die Leitfähigkeit des Blutkörperchenbreis mit der Zeit zunimmt, daß aber in jedem Zeitpunkt die Leitfähigkeit bei einer bestimmten Narkotikumkonzentration, nämlich 0·2% Phenylharnstoff ein Minimum hat. Nicht nur die „Abdichtung“ durch das Narkotikum, sondern auch ein gewisses Maß von „Auflockerung“ der Blutkörperchen ist reversibel. Durch Leitfähigkeitsmessung ist schließlich auch die gleiche Art Wirkung bei der Haut und der muskulösen Bauchwand vom Frosch durch Osterhout[2]) und Gildemeister[3]), bei der Haut des Menschen durch Ebbecke[4]) nachgewiesen worden[5]).

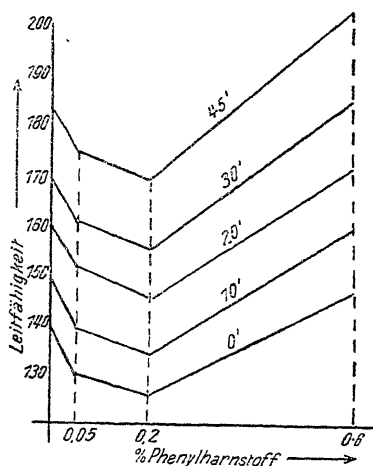



Abb. 85.

Gildemeister begnügte sich aber nicht damit, allein die Zunahme des elektrischen Widerstandes in der Narkose festzustellen, da sie nach Analogie mit den

[1]) Joel (unter Höber), Pflügers Arch. **161,** 5 (1915). Siehe auch Höber, Dtsch. med. Wochenschr. **41,** 273 (1915); ferner Siebeck, Arch. f exper. Path. **95,** 93 (1922).

[2]) Osterhout, Journ of gen. physiol. **1,** 409 (1919); siehe auch S. 479.

[3]) Gildemeister, Ber. üb. d. ges. Physiol. **2,** 182 (1920).

[4]) Ebbecke, Pflügers Arch. **190,** 230 (1921); siehe auch S. 537.

[5]) Über Messungen an Nerven siehe Broemser, Zeitschr. f. Biol. **74,** 49 (1921).

Erörterungen auf S. 536 nicht eindeutig eine Abnahme der Permeabilität beweist, sondern er maß die letztere durch die Zunahme der Polarisierbarkeit des Gewebes auf folgende einfache Weise: es erweist sich, daß bei Vorhandensein einer Polarisierbarkeit infolge einer beschränkten Durchlässigkeit für Ionen (s. Kap. 10) die Widerstandsmessung in der Kohlrauschschen Brückenanordnung (S. 56) auch bei Verwendung von Sinusstrom kein scharfes Tonminimum gibt, daß dies aber durch Einschaltung einer Selbstinduktion von passender Größe zu erreichen ist. Die Selbstinduktion ist alsdann ein Maß der Polarisierbarkeit, also ein Maß der Ionenpermeabilität. In einem Beispiel von Gildemeister benötigte die Froschhaut z. B. ohne Narkotikum 5·3 Millihenry, mit Narkotikum 10·8.

In diesem Zusammenhang sind auch Angaben von Verzár[1]) über den Einfluß der Narkotika auf die Polarisierbarkeit des Nerven zu erwähnen. Führt man einem Nerven mit Hilfe von unpolarisierbaren Elektroden einen konstanten Strom zu, so kann man bekanntlich extrapolar auf beiden Seiten einen elektrotonischen Strom ableiten, der als Ausdruck der Polarisation an den Grenzflächen des Nerven aufgefaßt wird. Bringt man nun in die Umgebung des Nerven Äther- oder Chloroformdampf, so schwinden nach der Angabe Verzárs und andrer Autoren die elektrotonischen Ströme. Dies würde bedeuten, daß die Polarisierbarkeit des Nerven durch die Narkose nicht zu-, sondern abnimmt. Es ist aber fraglich, ob nicht schwächere und dennoch narkotisierende Konzentrationen den gegenteiligen Effekt haben; jedenfalls zitiert Verzár Versuche von Boruttau[2]), in denen gelegentlich auch eine anfängliche Steigerung der elektrotonischen Ströme durch die Narkose beobachtet wurde.

Die Änderung der Durchlässigkeit für Elektrolyte ist aber auch auf chemischem Wege verfolgt worden. Mc Clendon[3]) verwendete als Untersuchungsobjekt Fischeier (von Esox). Diese sind normalerweise für Wasser und für Salze undurchlässig; in $\frac{m}{10}$ $NaNO_3$ erleiden sie jedoch Verluste an ihren Binnenelektrolyten, von denen die Chloride leicht nachweisbar sind. Der Cl-Austritt kann nun durch Narkotika (3 % Alkohol, 0,5 % Äther) vermindert werden, solange die Narkotikumkonzentration nicht größer ist, als zur Hemmung der Eientwicklung ausreicht. In größeren Konzentrationen (6 % Alkohol, 2 % Äther) wirken die Narkotika dagegen gerade so toxisch wie das $NaNO_3$, verursachen also auch in dessen Abwesenheit Cl-Austritt. Am Froschmuskel ist in entsprechender Weise von Hermann Lange und B. W. Müller[4]) gezeigt worden, daß der schwache Austritt von Phosphorsäure, der bei ihm unter verschiedenen Bedingungen zu konstatieren ist, durch kleine Narkotikumkonzentrationen herabgesetzt, durch

---

[1]) Verzár, Biochem. Zeitschr. **107**, 98 (1920).
[2]) Boruttau, Pflügers Arch. **68**, 351 (1897).
[3]) Mc Clendon, Amer. Journ. of physiol. **38**, 173 (1915).
[4]) H. Lange und B. W. Müller, Klin. Wochenschr. **1**, 23 (1922).

etwas größere gesteigert und zwar in reversibler Weise gesteigert werden kann. Irreversible Schädigungen gehen natürlich mit großen Phosphorsäureverlusten einher. Ferner hat Siebeck[1]) gezeigt, daß auch die Blutkörperchen, in Sulfatlösung suspendiert, langsamer ihr *Cl* abgeben, wenn man Narkotikum zusetzt.

Weitere Experimente über den Einfluß der Narkose auf die Permeabilität beziehen sich auf die Untersuchungen des Eintritts von Stoffen ins Zellinnere. Besonders geeignet für derartige Versuche scheint die Methode der Vitalfärbung. Lepeschkin[2]) gab für Farbbasen an, daß ihr Eintritt in Spirogyren durch Narkotika verzögert wird. Doch konnte Ruhland[3]) diesen Befund nicht bestätigen. Auch bei Infusorien (Opalina ranarum) vermißte Hertz[4]) einen Einfluß der Narkose auf die Anfärbung mit Farbbasen. Komplizierter liegen die Verhältnisse bei den Säurefarbstoffen. Hier muß man zwischen den „lipoidlöslichen" und den „lipoidunlöslichen" (s. dazu S. 525) unterscheiden. Die ersteren werden anscheinend von tierischen Zellen auf physikalischem Weg glatt aufgenommen (S. 519), die letzteren färben nur ganz bestimmte Zellen der tierischen und pflanzlichen Organismen, die mit besonderer physiologischer Permeabilität begabt sind (S. 523). Die Aufnahme der ersteren wird nach Hertz bei den Opalinen durch die Narkose nicht beeinflußt, die Aufnahme der letzteren wird dagegen, wie schon S. 524 beschrieben wurde, nach Collander[5]) und Hertz gebremst.

Man könnte danach die auch sonst wohl naheliegende Vermutung hegen, daß die „Lipoidlöslichkeit" entscheidet, und dieser Schluß wird dadurch unterstützt, daß sich sämtliche bisherige Angaben über einen deutlichen Zusammenhang, zwischen Permeabilität und Narkose auf „lipoidunlösliche" Stoffe beziehen. Ferner paßt dazu die Feststellung von Tröndle[6]) in schon früher (S. 424) erwähnten Experimenten, daß auch die Aufnahme von Alkaloiden bei Spirogyra durch Narkotikum nicht gehemmt werden kann. Nur Versuche von G. Katz[7]) an roten Blutkörperchen fallen heraus; diese ergaben nämlich auf Grund chemi-

---

[1]) Siebeck, Arch. f. experim. Pathol. **95**, 93 (1922).

[2]) Lepeschkin, Ber. d. d. bot. Ges. **29**, 349 (1911).

[3]) Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Bot. **51**, 376 (1912). Siehe auch Pfeffer, Untersuch. aus d. bot. Institut Tübingen **2**, 179 (1886).

[4]) W. Hertz (unter Höber), Pflügers Arch. **196**, 444 (1922).

[5]) Collander, Jahrb. f. wissensch. Bot. **60**, 354 (1921).

[6]) Tröndle, Biochem. Zeitschr. **112**, 259 (1920).

[7]) G. Katz (unter Höber) ebenda **90**, 153 (1918).

scher Analysen, daß der Eintritt von Harnstoff, für den die Blutkörperchen an sich durchlässig sind (S. 440), durch kleine Mengen Narkotikum (Thymol) deutlich gehemmt wird, während der Eintritt von Traubenzucker, der bei menschlichen Blutkörperchen ja trotz Lipoidunlöslichkeit aus bisher unbekannten Gründen von statten geht (S. 440), durch Narkotikum nicht gehemmt wird.

Der Einfluß der Narkose auf die Permeabilität ist schließlich auch mit osmotischen Methoden geprüft worden. In Untersuchungen, über die bereits in anderem Zusammenhang (S. 429) berichtet wurde, stellte Tröndle (l. c.) mit der Methode der Grenzplasmolyse fest, daß während Pflanzenzellen (die Pallisadenzellen der Blätter von Buxus sempervirens) in reinen Alkalisalzlösungen für das Salz durchlässig sind, durch Narkotisierung mit 1 % Chloralhydrat oder 3 % Äther die Permeabilität völlig aufgehoben werden kann. Winterstein[1]) verfuhr so, daß er die muskulöse Bauchdecke vom Frosch als Membram eines Osmometers verwendete, das mit 0·7 % *NaCl* gefüllt und in destilliertes Wasser eingestellt wurde. Es zeigte sich, daß Hinzufügen von Narkotikum (z. B. 5—6 Vol.-% Äthylalkohol, 0·1—0·12-Vol.-% Chloroform) zur Außen- und Innenflüssigkeit den osmotischen Einstrom von Wasser stark vermindert; da zugleich aber Salz nicht in vermehrtem Maß das Osmometer verläßt, so kann der Einfluß auf die Wasserbewegung nur als Permeabilitätsverminderung für Wasser gedeutet werden. Dieser Einfluß ist reversibel. Wendet man dagegen übernarkotische Konzentrationen an (z. B. 0·3 Vol.-% Chloroform), dann ist die Wasserosmose zwar wiederum vermindert, zugleich tritt aber Salz in stark vermehrter Menge nach außen durch[2]).

[1]) Winterstein, Biochem. Zeitschr. **75**, 71 (1916).

[2]) Über Untersuchungen des Narkotikumeinflusses auf die Permeabilität der Blutkörperchen mit Hilfe der S. 467 beschriebenen Kohlensäure-Kapazitätsmessung von H. Straub und Kl. Meier (s. auch Kap. 9) siehe Kl. Meier und W. Krönig, Biochem. Zeitschr. **119**, 1 (1921). Die Ergebnisse lassen sich wegen ihrer Vieldeutigkeit hier vorläufig nicht verwerten. — Dasselbe gilt für die Versuche von A. Heilbronn, F. Weber und L. V. Heilbrunn über den Einfluß der Narkotika auf die Viskosität des Protoplasmas. Heilbronn (Jahrb. f. wissensch. Bot. **54**, 357 [1914]) fand bei Keimlingen von Avena sativa, daß das Sinken der als Statolithen aufgefaßten Stärkekörner durch kleine Narkotikumdosen beschleunigt, durch große gehemmt werden kann. In ähnlicher Weise gelingt nach F. Weber (Biochem. Zeitschr. **126**, 21 [1921]) bei Spirogyra die Verlagerung der Chloroplastenbänder in der Zentrifuge nach Einwirken geringer Narkotikumkonzentrationen leichter, bei hohen Konzentrationen schwerer als normal. L. V. Heilbrunn (Journ. of exper. zool. **30**, 211 [1920]; Biol. Bulletin **39**, 307 [1920]) endlich beobachtete bei Seeigeleiern die entsprechenden Einflüsse auf die Verschiebung von Pigment-

Mit den verschiedensten Verfahren und an den verschiedensten Objekten ist also die Abhängigkeit der Permeabilität von dem Einfluß der Narkotika nachgewiesen worden, und wenn durch die bisherige Darstellung des Narkoseproblems nahegelegt wurde, die Narkose in erster Linie als eine Hemmung chemischer Reaktionen aufzufassen, die sich im heterogenen System der Zellen abspielen und deshalb durch Adsorption der oberflächenaktiven Narkotika zu beeinflussen sind, so erscheint es jetzt fraglich, ob dieser Theorie der Narkose nicht eine Permeabilitätstheorie der Narkose ebenbürtig an die Seite zu stellen ist. Für diesen Fall erhält aber die Feststellung eine besondere Bedeutung, daß die Narkose, die ihrem Wesen nach ein reversibler Vorgang ist, sich sowohl in einer reversiblen Erniedrigung als auch in einer reversiblen Erhöhung der Permeabilität äußern kann. Dies ist wenigstens für Pflanzenzellen durch die Leitfähigkeitsmessungen von Osterhout (S. 570), für die roten Blutkörperchen durch entsprechende Messungen von Joel (S. 571), für die Muskeln durch elektrometrische Beobachtungen ebenfalls von Joel (S. 569) und durch chemische Analysen von H. Lange und B. W. Müller (S. 572) nachgewiesen worden. Wenn wir diese Befunde verallgemeinern, dann erhebt sich also die Frage: was entspricht denn nun dem Wesen der Narkose, die Steigerung oder die Erniedrigung der Durchlässigkeit, oder im Sinn der Plasmahauthypothese gesprochen: die Auflockerung oder die Abdichtung der Protoplasmaoberfläche? Es liegt nahe, diese Frage so zu beantworten, daß die beiden entgegengesetzten Prozesse auf einen bekannten Gegensatz in der Wirkung der Narkotika bezogen werden, nämlich auf die Exzitation durch kleine, die eigentliche narkotische Lähmung durch größere Dosen. Denn das Exzitationsstadium ist nicht nur für die Narkose der höheren Organismen als Ganzen, sondern es ist ebenso auch bei seinen einzelnen Teilen, bei Muskeln, Nerven, Flimmerzellen, Phagozyten u. a. nachgewiesen. Man könnte also dazu neigen, in der Permeabilitätsverminderung den Ausdruck der Exzitation, in der Erhöhung den der Lähmung zu erblicken. Dagegen lassen sich aber verschiedene Bedenken erheben. Es wurde schon erwähnt (S. 569), daß man durch größere Dosen Narkotikum bei einem Muskel einen Ruhestrom erzeugen kann, der sich als Kennzeichen einer Permeabilitätssteigerung auffassen läßt, und daß dabei mäßige Konzentrationen reversibel wirken, während größere den Muskel dauernd beschädigen

granula. Die beiden einander entgegengesetzten Effekte können bei jeder der angegebenen Zellsorten reversibel sein. Als Ursachen der Viskositätsänderungen im Plasma können sicherlich mannigfache Faktoren in Frage gezogen werden.

und dadurch dauernd elektromotorisch wirksam machen. Ich habe nun gefunden[1]), daß der Muskel nicht erst durch solche Konzentrationen gelähmt wird, welche einen Ruhestrom erzeugen, sondern schon durch viel kleinere, die an sich elektromotorisch indifferent sind, sich aber dazu eignen, einen als Folge einer Permeabilitätssteigerung zu deutenden Salzruhestrom zu hemmen (S. 568), also im Sinne dieser Deutung permeabilitätsverringernd zu wirken. Wir sahen weiter (S. 572), daß nach Mc Clendon der *Cl*-Austritt bei Fischeiern, die durch $NaNO_3$ etwas beschädigt sind, durch solche Narkotikumkonzentrationen gehemmt wird, welche auch die Eientwicklung hemmen. Ferner fällt nach den Versuchen von Hertz (S. 573) die Aufhebung der Vitalfärbung von Opalinen mit Säurefarbstoffen durch Narkotika mit der narkotischen Lähmung zusammen. Zu diesen Beweisen für die Zusammengehörigkeit von Permeabilitätsverminderung und narkotischer Lähmung kommt als weiteres Argument hinzu, daß Permeabilitätssteigerung nach den Erfahrungen des vorigen Kapitels gerade für das Gegenteil der Narkose, nämlich für die Erregung charakteristisch ist (s. auch Kap. 10).

Wenn man so dazu kommt, die Narkose mit der Permeabilitätsverminderung zu verknüpfen, dann gerät man allerdings in folgendes Dilemma: warum verschwindet die narkotische Lähmung nicht und weicht einer Erregung, wenn man von den kleinen abdichtenden Narkotikumkonzentrationen zu den größeren auflockernden übergeht? Warum ist dann ein Exzitationsstadium nicht die Folge der Narkose, statt ihr vorauszugehen?[2]) Diese Frage ist zwar logisch richtig, kann aber trotzdem physiologisch bedeutungslos sein. Denn die Auflockerung durch Erregung kann ein ganz anderes Substrat haben, als die Auflockerung durch übermäßige Narkotikumdosen. Um dies näher zu begründen, müssen wir uns der Frage zuwenden, welche physikalisch-chemischen Veränderungen der Protoplasmaoberfläche eigentlich der Änderung der Permeabilität durch Narkose zugrunde liegen.

Wir kamen im vorigen Kapitel dazu, das wesentliche Moment für die Protoplasmadurchlässigkeit in den Eigenschaften der Plasmahaut zu erblicken und uns diese aus lipoiden und aus »protoplasmatischen« Elementen aufgebaut vorzustellen (s. besonders S. 502ff.). Da nun die Narkotika samt und sonders — mehr oder weniger — stark adsorbierbare Stoffe sind, so kann wohl angenommen werden, daß durch ihre

---

[1]) Höber, Pflügers Arch. **166**, 531 (1917).

[2]) Siehe dazu J. Traube, Pflügers Arch. **161**, 530 (1915) und **176**, 70 (1919).

Anreicherung in der Oberfläche eine Hülle um den Protoplasten gebildet wird, welche andern Stoffen den Zutritt versperrt. Zugleich werden die Narkotika aber auch die lipoiden Elemente, welche für sie ein Lösungsmittel sind, durchtränken. So wird wenigstens die Aufnahme der oberflächeninaktiven, lipoidunlöslichen Stoffe, für die auch die Narkotika keine oder schlechte Lösungsmittel sind, behindert werden, wenn sie aus irgendwelchen Gründen an sich Einlaß in den Protoplasten finden könnten. Auch die Permeabilitätsverringerung für Wasser, die Winterstein durch Narkotika nicht bloß bei lebenden Muskelmembranen hervorrief (S. 574), sondern auch bei abgetöteten, wird uns auf diese Weise verständlich. Dagegen sollte man weniger eine Sperrung des Wegs für die lipoidlöslichen Stoffe erwarten, weil sie zumeist auch in den Narkotika löslich sein werden. Das spärliche bisher vorliegende Beobachtungsmaterial bestätigt diese Erwartung bis auf den einen Befund, daß der Eintritt von Harnstoff in rote Blutkörperchen durch Narkotika verzögert wird (S. 573).

Eine zweite Möglichkeit, die Permeabilitätsverminderung durch die Narkotika zu deuten, ist an die vorher (S. 567) erwähnte Beobachtung von Kochmann anzuknüpfen, nach der die Narkotika eine Entquellung verursachen können. v. Knaffl-Lenz[1]) hat nämlich gefunden, daß die Narkotika auch eine Schrumpfung der Blutkörperchen bewirken können, die sich mit dem Hämatokriten nachweisen läßt. Als wirksame Konzentration fand er für Äthylalkohol 0·7 m, Äthyläther 0·14 m, Äthylurethan 0·02 m, Salizylamid und Benzamid 0·01 m bei Zusatz zu 0·9 % Kochsalz. Ebenso fand Kochmann[2]), daß Froschgastrocnemien bei der Narkose an Gewicht verlieren, um bei Aufhebung der Narkose wieder an Gewicht zu gewinnen. Die folgende Tabelle enthält die

Narkotikum	Lähmung		Gewichtsverlust des Muskels in %	Beginnende Fibrinentquellung	
	durch Millimol	durch %		in Millimol	in %
Chloroform	4·1	0·049	1·9	6·6	0·077
Chloralhydrat	6·1	0·1	10·7	15·8	0·258
Amylalkohol	20·0	0·15	4·3	38·5	0·35
Butylalkohol	66·6	0·5	5·4	250	1·85
Äther	190	1·4	2·6	192·3	1·39
Äthylurethan	250	2·0	3·0	2000	17·8
Propylalkohol	250	1·5	3·5	333·3	2·25
Äthylalkohol	1000	4·6	5·2	500	2·3
Methylalkohol	2000	6·4	4·4	1000	3·2

[1]) v. Knaffl-Lenz, Pflügers Arch. **171,** 51 (1918).

[2]) Kochmann, Biochem. Zeitschr. **136,** 49 (1923).

Narkotikumkonzentrationen, bei denen Lähmung zustandekam, die zugleich beobachteten Gewichtsverluste, sowie die Konzentrationen, welche eben eine Entquellung von Fibrin verursachen.

Kochmann zieht aus seinen Versuchen den Schluß, daß die Narkose durch Schrumpfung und damit Abdichtung eine Verminderung der Permeabilität herbeiführe.

Schließlich müssen wir uns aber auch daran erinnern, daß wir Grund haben anzunehmen, daß die Permeabilität für lipoidunlösliche Stoffe oft Ausdruck einer besonderen Zellaktivität, daß sie „physiologische Permeabilität" ist (siehe S. 504), und wenn diese durch Narkotika aufgehoben wird[1]), dann kann das durch irgendeinen Eingriff in den sicherlich komplizierten mehrgliedrigen Prozeß der aktiven Stoffaufnahme geschehen, der sich vorläufig nicht angeben läßt.

Wie man sich nun die permeabilitätsvermindernde Wirkung der Narkotika, die durch relativ kleine Dosen hervorgerufen wird, auf die eine oder andere Weise physikochemisch deuten kann, so gelingt es auch, sich die permeabilitätssteigernde Wirkung größerer Dosen modellmäßig klar zu machen; denn dafür wird erstens in Betracht kommen, daß die Narkotika nicht bloß lipoidlöslich, sondern auch selber Lipoidlösungsmittel sind, so daß sie die Lipoide nicht bloß durchtränken und mehr und mehr verflüssigen, sondern durch Herauslösung von Lipoiden aus der Plasmahaut diese quasi durchlöchern können, wie denn auch ein Übertritt von Lipoiden ins Blut bei tiefer und andauernder Narkose tatsächlich beobachtet ist[2]). Auf dieser Beziehung zwischen Lipoiden und Narkotika beruht unter anderem die zytolytische Wirkung der letzteren, die wir früher (S. 497) besonders am Beispiel der Hämolyse nach Fühner und Neubauer kennen gelernt haben. Ein zweiter Faktor der Permeabilitätssteigerung ist vielleicht die Fällungskraft, die die Narkotika in größeren Konzentrationen auf die Kolloide ausüben (S. 565); durch eine Flockung in der Plasmahaut können deren Poren (S. 486 und 514) erweitert werden. Namentlich dieser zweite Prozeß bei der Narkotisierung der Plasmahaut kann reversibel verlaufen, so daß wir uns auch die reversible Permeabilitätssteigerung durch Narkose modellmäßig klar machen können.

Kommen wir nun noch einmal auf die Frage zurück, ob die Narkose mit großen Dosen nicht eigentlich Erregung bewirken sollte, falls wir eine Permeabilitätssteigerung als integrierendes Moment der Er-

---

[1]) Siehe S. 429, 433, 523 u. 524.

[2]) Siehe dazu Reicher, Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 235 (1908); Nerking, Münch. med. Wochenschr. 1909, 1475.

regung ansehen (S. 568). Wir werden später die Gründe dafür anführen, daß die Permeabilitätssteigerung bei der Erregung mit einer Auflockerung durch Quellung der hydrophilen Plasmahautkolloide unter dem Einfluß von Binnenelektrolyten des Protoplasmas zusammenhängt; in der Narkose würden dann vielleicht die Kolloide vor diesem Einfluß der Ionen durch die Umhüllung mit Narkotikum geschützt; der zweifellos komplizierte Akt der Erregung könnte freilich auch an einer anderen Stelle durch das Narkotikum gestört werden. Jedenfalls wäre die Auflockerung durch Quellung aber physiko-chemisch ganz etwas anderes als die Permeabilitätssteigerung durch Weglösung von Lipoiden oder auch als die Ausflockung der Kolloide, die nur durch übermäßige Narkotikumkonzentrationen hervorzurufen sind.

Was dann endlich das Exzitationsstadium anlangt, so fehlt es noch an einer physikalisch-chemischen Erklärung desselben. Wir werden später (Kapitel 10) hören, daß nach Winterstein dafür eine Erhöhung des Grenzflächenpotentials der Zellen in Betracht gezogen werden könnte; doch ist diese bisher nicht erwiesen, ebenso wie auch der gegenteilige Vorgang, die von verschiedenen Seiten behauptete Herabsetzung des Potentials in der Narkose, meines Erachtens nicht glaubhaft demonstriert wurde.

Verteilung und Adsorption bei basischen und sauren Pharmaka. Die typischen Narkotika, mit denen wir es in diesem Kapitel bisher zu tun gehabt haben, sind in der Mehrzahl chemisch inerte Stoffe; schon dadurch wurde der Gedanke nahegelegt, daß ihre pharmakologische Wirkung auf einer gemeinsamen physikalischen oder physikochemischen Eigenschaft beruhen möchte, und als solche wurde in erster Linie die Adsorbierbarkeit erkannt. Wie aber schon einleitend bemerkt wurde (S. 547), gibt es von den adsorbierbaren chemisch inerten Stoffen aus zahlreiche Übergangsstufen zu den adsorbierbaren, chemisch aktiven, nämlich basischen oder sauren Verbindungen, und danach können wir, wie vor allem Overton[1]) hervorhob, auch erwarten, daß, als pharmakologische Analogie dazu, auch zahlreiche Übergänge von den typischen Narkotika zu den Stoffen führen, bei denen die narkotische Wirkung mehr und mehr in den Hintergrund tritt und dafür diejenigen Wirkungen sich mehr und mehr hervorkehren, die von der chemischen Aktivität, von der Reaktionsfähigkeit als Base oder Säure herrühren. So begegnet man in der Gruppe der Lokalanästhetika, Antiseptika, Antipyretika, Nervina Verbindungen von dem verschiedensten pharma-

[1]) Overton, Studien über Narkose. Jena 1901.

kodynamischen Wert, und die narkotische Komponente, die in ihrem Wirkungskomplex darin steckt, wird man nur gewahr, wenn man unter Berücksichtigung der Größe der Basizität oder Azidität von den Symptomen dieser letzteren absieht.

So lassen Verbindungen wie Anilin, Diphenylamin, Dimethylanilin also die aromatischen Amine, die äußerst schwache Basen sind, von den Nebenwirkungen noch wenig erkennen, sie verursachen, etwa bei Froschlarven, typische oder fast typische, ohne weitere Folgen vorübergehende Narkosen; ebenso Pyridin und Chinolin. Anders dagegen deren bekannte Derivate, die Alkaloide, ferner die aliphatischen Amine, die zu einem mit Hilfe von Leitfähigkeitsbestimmungen schon meßbaren Bruchteil dissoziiert sind. Während z. B. die Dissoziationskonstante des Anilins, die zu klein ist, als daß sie mittels Leitfähigkeitsbestimmungen festgestellt werden könnte, bei 25° einen Wert von nur etwa $0{\cdot}00059 \cdot 10^{-6}$ hat, betragen die Werte für Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin immerhin schon $23 \cdot 10^{-6}$, $500 \cdot 10^{-6}$, $740 \cdot 10^{-6}$ und $74 \cdot 10^{-6}$[1]; es dissoziiert also eine nicht ganz geringe Menge von Ionen aus diesen Molekülen, und damit ist Gelegenheit zu chemischer Reaktion mit irgendwelchen Protoplastenbestandteilen gegeben, die sich etwa zu der Base wie eine Säure verhalten. Die Bedeutung der Dissoziationsstärke dafür ergibt sich aus den früheren Erörterungen über die Hydrolyse (S. 90).

Es wirken demnach die Basen — und Entsprechendes gilt für die Säuren — nicht bloß durch Änderung des physikalischen Zustandes der Zellengrenzfläche, sondern sie verankern sich außerdem chemisch mit den Zellbestandteilen. Für die Folgen davon ist dann allerdings die Stärke der Basizität sehr wenig maßgebend, denn die Verankerung kann zur Bildung sehr verschiedener Verbindungen Anlaß geben. Das macht es vielleicht begreiflich, daß, ganz im Gegensatz zu den indifferenten Narkotika, die basischen selbst auf nahe verwandte Organismen sehr verschieden wirken, und daß der Vergiftungszustand oft auch nicht annähernd so rasch nach Einbringen in ein indifferentes Medium wieder schwindet, als man nach der Adsorbierbarkeit oder auch der Lipoidlöslichkeit erwarten sollte. Overton vergleicht dies letztere mit Recht mit dem früher (S. 417) erwähnten langsamen Schwinden des Niederschlages von gerbsaurem Alkaloid in den Spirogyrenzellen, die in reines Wasser überführt sind. Da handelt es sich eben nicht bloß darum, daß die in den Grenzflächen angereicherte und im Zellsaft ent-

---

[1]) Nach Bredig, Zeitschr. f. physik. Chemie **13**, 289 (1894).

haltene Base ins Wasser zurückdiffundiert, sondern, sind die Gerbsäureniederschläge stark, dann befindet sich auch der größte Teil der Base in ihnen, und durch ihre Auflösung und durch Hydrolyse des Gelösten muß die Base erst allmählich wieder in Freiheit gesetzt werden.

Das Beispiel der Spirogyra macht bereits darauf aufmerksam, daß die Wirkung der Narkotika mit ausgesprochenerem Säuren- oder Basencharakter nun aber nicht der gewöhnlicher Säuren oder Basen gleichzusetzen ist, nur daß als mehr oder weniger schwache Nebenwirkung eine Narkose noch mit in Erscheinung tritt, sondern der pharmakologische Charakter der narkotischen Wirksamkeit, der physiko-chemische Charakter der Adsorbierbarkeit bedingt es, daß die Wirkung nicht allein an die Oberfläche der Zelle, sondern auch in ihr Inneres hineingetragen werden kann. Denn Adsorbierbarkeit oder speziell und vielleicht richtiger gesagt: Adsorbierbarkeit an die Zellipoide, „Lipoidlöslichkeit“ (siehe Kap. 7) bringt es mit sich, daß die Stoffe ins Innere der Zellen hineingelangen können, und es läßt sich voraussehen, daß Adsorbierbarkeit und Giftigkeit bis zu einem gewissen Grad symbat sein werden. Denn bei großer Adsorbierbarkeit wird das Gift rasch bis an die Reaktionsorte vordringen, während bei geringer Adsorbierbarkeit die kleinen jeweils permeierenden Mengen durch irgendwelche Nebenreaktionen ausgeschaltet sein können, bevor sie ihre „eigentlichen“ Wirkungen ausüben. Ein Beispiel für diesen Zusammenhang bieten Versuche von Böeseken und J. Waterman[1]) über die Wachstumshemmung von Penicillium glaucum durch aromatische Säuren. Von diesen ist anzunehmen (siehe Kap. 9), daß sie chemisch in erster Linie durch ihre H-Ionen schädlich sind; der über das Maß von Giftigkeit entscheidende Faktor ist aber, wie die folgende Tabelle lehrt, nicht die Dissoziation, sondern die Verteilung:

Substanz	Wachstumshemmung	Verteilungsquotient Öl : Wasser	Dissoziationskonstante
o-Toluylsäure	+ + + + + +	40·5	$1·2 \cdot 10^{-4}$
p-Toluylsäure	+ + + + +	29·5	$5·15 \cdot 10^{-5}$
Benzoesäure	+ + +	12·6	$6·8 \cdot 10^{-5}$
Salizylsäure (o-Oxybenzolsäure	+ + +	11·8	$1·04 \cdot 10^{-3}$
Phenol	+ +	9—10.3	$1·3 \cdot 10^{-10}$
2·4-Dioxybenzoesäure	+	1·0	$5 \cdot 10^{-4}$
p-Oxybenzoesäure	—	0·6	$2·9 \cdot 10^{-5}$
m-Oxybenzoesäure	—	0·4	$8·3 \cdot 10^{-5}$
3·4-Dioxybenzoesäure	—	0·06	$3·3 \cdot 10^{-5}$
o-Phthalsäure	—	0·01	$1·2 \cdot 10^{-3}$

[1]) Böeseken und H. J. Waterman, Koninkl. Akad. Wetensch. Amsterdam 1912, 608; H. J. Waterman, Zentralbl. f. Bakteriol. **42** II, 639 (1914).

Der Verteilungsfaktor Lipoid : Wasser sinkt also symbat mit der Giftigkeit, während die Dissoziation unregelmäßig hin und her schwankt. Der Verteilung dürfte wohl die Adsorbierbarkeit weitgehend parallel gehen, wenn auch nicht immer die Oberflächenaktivität gegen die Grenzfläche Luft; es wurde schon einmal (S. 508) bemerkt, daß die drei Oxybenzoesäuren, deren Giftigkeit und Verteilungsquotient so verschieden sind, die Oberflächenspannung gleich stark erniedrigen. In anderen Fällen sind dagegen Giftigkeit und Oberflächenspannung einander zugeordnet, wie nach Berczeller[1]) bei den drei Dioxybenzolen Brenzkatechin, Resorzin und Hydrochinon in ihrem Verhältnis zueinander und zu Phenol, bei Anthrazen und Phenanthren, bei den Nitrotoluolen u. a. Die entscheidenden Messungen der Adsorbierbarkeit an Zellsubstanzen stehen noch aus.

Den Vorgang der Vergiftung mit den aromatischen Säuren hat man sich natürlich, wie zuerst Overton[2]) hervorhob, so vorzustellen, daß es die undissoziierten Säuremoleküle sind, welche als die vorzüglich adsorbierbaren Bestandteile der Lösung ins Zellinnere vordringen, um dann dort zu dissoziieren und in Reaktion zu treten[3]). Wir werden auf diese Verhältnisse noch einmal im nächsten Kapitel zu sprechen kommen.

Als ein zweites Beispiel für den Zusammenhang zwischen Adsorbierbarkeit und Giftigkeit ist der Einfluß von Alkali auf die Wirksamkeit der Alkaloidsalze zu nennen. Overton[4]) hat vor längerer Zeit folgendes einfache Experiment angegeben: setzt man Fische oder Kaulquappen in eine 1‰ige Lösung von Strychninnitrat, so bleiben sie eine Zeit lang am Leben; fügt man aber ein wenig Soda hinzu, so gehen sie rasch zugrunde. Der Versuch ist so zu erklären, daß die Alkaloidbase durch die Alkalisierung aus ihrem Salz frei gemacht wird, und daß sie zufolge ihrer Adsorbierbarkeit oder Lipoidlöslichkeit im Gegensatz zu ihren Ionen rasch in die Zellen eindringt. Diese Giftigkeitssteigerung bei Alkaloidsalzen durch Zufügung von Alkali ist seither oft durch Gros[5]), Přzibram[6]), J. Traube[7]), Berczeller[8])

[1]) Berczeller, Biochem. Zeitschr. **66**, 202 (1914).

[2]) Overton, Pflügers Arch. **92**, 115 (1902).

[3]) Siehe auch Vermast, Biochem. Zeitschr. **125**, 106 (1921).

[4]) Overton, Zeitschr. f. physik. Chem. **22**, 189 (1897); siehe auch S. 418.

[5]) Gros, Arch. f. experim. Path. **63**, 80 (1910).

[6]) Přzibram, Pflügers Arch. **137**, 350 (1911).

[7]) J. Traube, Biochem. Zeitschr. **42**, 470 (1912); ferner Traube und Onodera, Internat. Zeitschr. f. physik. chem. Biol. **1**, 35 (1914).

[8]) Berczeller, Biochem. Zeitschr. **53**, 238 (1913) und **84**, 80 (1917).

u. a. studiert und mit der Änderung der Oberflächenspannung in Zusammenhang gebracht worden. Man kann vielfach konstatieren, daß bei denjenigen Lösungen von Alkaloidsalzen, bei denen durch Zusatz von etwas Soda die Giftigkeit stark zunimmt, durch denselben Zusatz die kapillarimetrisch oder stalagmometrisch (siehe S. 126) gemessene Oberflächenspannung stark sinkt. Bei den Hydrochloriden von Morphin, Scopolamin und Pilokarpin ist der Zusatz beispielsweise sowohl physikochemisch wie physiologisch wenig, bei denen von Veratrin, Kokain, Chinin höchst wirksam[1]). Ein Chininversuch von Traube an Kaulquappen verlief z. B. folgendermaßen:

50 ccm Wasser + 10 Tropfen 2% Chinin-HCl, dazu	Tropfenzahl	Lebensdauer in Stunden
—	50·0	>6
1 Tropfen $m/4$ Na_2CO_3	53·4	>4
2 „ „ „	58·6	3
3 „ „ „	59·4	$1/2$

Besteht ein Zusammenhang zwischen Giftigkeit und Adsorbierbarkeit, so wird sich dies ferner darin äußern können, daß die Zunahme der Giftigkeit mit der Konzentration der Adsorptionsisothermen folgt. Ein schönes Modell einer derartigen Wirkung ist die Hemmung der Invertase durch Chinin-HCl nach Rona und E. Bloch[2]). Wenn man bei einem bestimmten p_H-Wert die Abhängigkeit der Invertasewirkung von der Chininkonzentration untersucht, so ergibt sich, daß die prozentische Hemmung durch das Chinin langsamer zunimmt als die Giftkonzentration. Ein Versuch hatte z. B. folgenden Verlauf:

Millimol Chinin in 10 ccm	Geschwindigkeit der Invertasewirkung	Prozentische Hemmung
0	0·0237	—
0·00625	0·0236	0·4
0·0125	0·0204	13·92
0·025	0·0176	25·74
0·05	0·0144	39·2
0·1	0·0093	60·76

Stellt man das Ergebnis graphisch dar, so zeigt sich, daß die Konzentrationshemmungskurve einer Adsorptionsisothermen entspricht; denn trägt man den log der Chininkonzentration auf der Abszisse, den log der Hemmung auf der Ordinate auf, so erhält man eine Gerade (siehe

[1]) Siehe hierzu S. 422 und 423.

[2]) Rona und E. Bloch, Biochem. Zeitschr. **118**, 185 (1921).

S. 163). Ebenso wie Chinin verhalten sich Eukupin, Optochin und Vuzin. Keineswegs ist aber jede Enzymvergiftung Folge einer Adsorption[1]).

Entsprechend einer Adsorptionsisothermen kann die Vergiftung mit steigenden Dosen Alkaloid aber auch bei Organen oder bei ganzen Organismen verlaufen, was bei der Vergiftbarkeit von Enzymen durch Adsorption an sich auch zu erwarten ist. Nach Storm van Leeuwen und Le Heux[2]) nimmt z. B. der Tonus von Gefäß-, Darm- und Uterusmuskulatur nicht proportional der Alkaloidkonzentration, sondern etwa einer logarithmischen Kurve folgend zu; ebenso verhält sich der homolaterale Beugereflex bei dezerebrierten Kaninchen unter dem Einfluß von Morphin. Natürlich ist solch ein Ergebnis inbetreff des Angriffspunkts des Gifts vieldeutig.

Auch die Art, in der die Geschwindigkeit der Giftwirkung von der Konzentration in manchen Fällen abhängig ist, ist als Ausdruck einer primären Adsorption des Giftes gedeutet worden. Wir erfuhren früher (S. 413), daß nach H. Morawitz[3]) Sublimat von Zellen entsprechend der Adsorptionsisothermen $\frac{x}{m} = \alpha c^{\frac{1}{n}}$ gebunden wird. Wenn man nun annimmt, daß die Vergiftungsgeschwindigkeit der in der Oberfläche konzentrierten Menge, also $\frac{x}{m}$, proportional ist, dann ergibt sich für die Lebensdauer t der Zellen eine Gleichung, die sich mehrfach als gültig erwiesen hat, nämlich:

$$\frac{1}{t} = kc^p.$$

Krönig und Paul[4]) untersuchten z. B. die Desinfektionskraft von Sublimat und anderen Antiseptika, indem sie die Geschwindigkeit maßen, mit der die Zahl der keimfähigen Sporen von Bakterien in den Lösungen abnimmt; H. Morawitz und Freundlich[5]) zeigten dann an den Daten von Krönig und Paul, daß die genannte Gleichung den zeitlichen Verlauf wiedergibt. Sublimat ist den sonst hier erwähnten Verbindungen insofern an die Seite zu stellen, als es zu

---

[1]) Rona und E. Bach, Biochem. Zeitschr. **111**, 166 (1920); Rona uud D. Reinicke, ebenda **118**, 213 (1921); Rona und E. Bloch, ebenda **121**, 235 (1921).

[2]) Storm van Leeuwen und Le Heux, Pflügers Arch. **177**, 250 (1919).

[3]) H. Morawitz, Kolloidzeitschr. **6**, 259 (1910).

[4]) Krönig und Paul, Zeitschr. f. Hygiene **25**, 1 (1897).

[5]) H. Morawitz und Freundlich, Kolloidchem. Beihefte **1**, 301 (1910); siehe auch Bechhold, Kolloidzeitschr. **5**, 22 (1909).

den wenigen anorganischen Stoffen gehört, die lipoidlöslich sind (siehe Kap. 9)[1]. Auch die Hämolyse durch Ammoniak kann nach O. Gros[2] durch eine Gleichung $tc^p = K$ dargestellt werden. Gros bestimmte die Zeit, die bis zur kompletten Hämolyse verstreicht, wenn man eine Blutkörperchensuspension mit verschiedenen Mengen Ammoniak versetzt, indem er durch fortgesetzte Durchsichtigkeitsprüfungen den Zeitpunkt feststellte, an dem die Durchsichtigkeit ihr Maximum erreichte. Er fand so z. B. folgendes:

c	t	$K \cdot 10^{-2}$	c	t	$K \cdot 10^{-2}$
189	96	39·7	21	430	37·3
162	108	41·9	18	495	38·5
135	136	44·3	15	565	38·8
108	157	43·5	12	660	38·5
91	193	47·5	9	780	37·1
63	220	41·7	7	960	38·2
54	250	42·5	6	1140	40·7
45	270	40·3	5	1290	40·4
36	305	38·8	4	1650	44·1
27	360	37·4	3	2130	46·5

Auch die graphische Darstellung des Versuchs in Abb. 86, wobei auf der Abszisse die $\log c$, auf der Ordinate die $\log \frac{1}{t}$ abgetragen sind, weist auf die Ähnlichkeit mit den Adsorptionsvorgängen hin[3]. Aus der Neigung der Geraden folgt nach dem früher (S. 163 Anm. 2) angegebenen Verfahren, daß $p = \frac{1}{n} = 0{\cdot}71$ ist.

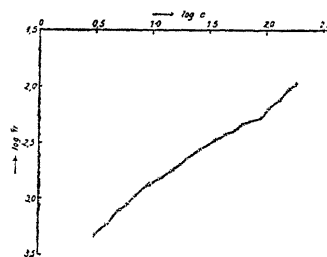



Abb. 86.

Das Studium der Giftigkeit von Desinfektionsmitteln hat noch in einer anderen Hinsicht auf den Zusammenhang zwischen Adsorption und Giftigkeit aufmerksam gemacht. Scheurlen[4] hat zuerst die Beobachtung gemacht, daß die Wirkung des Phenols durch Kochsalzzusatz gesteigert werden kann; Spiro und Bruns[5] haben dies sodann als Folge einer Aussalzung des Desinfektionsmittels (siehe

[1] Ausführlicheres über die physikalische Chemie der Desinfektion siehe in E. Hailer, Die Desinfektion 1922.

[2] O. Gros, Biochem. Zeitschr. **29**, 350 (1910).

[3] Vgl. Abb. 28 S. 164 und Abb. 73 S. 414.

[4] Scheurlen, Arch. f. exper. Pathol. **37**, 74 (1896).

[5] Spiro und Bruns, ebenda **41**, 355 (1898).

)) gedeutet, und dafür angeführt, daß die verschiedenen Neutral-
zu der Giftigkeitsverstärkung nach der Stellung ihrer Ionen in
rotropen Reihe befähigt sind; die Anionenwirkung steigt in der
nfolge: $NO_3 < J < Br < Cl < SO_4$, die der Kationen in der
nfolge: $NH_4 < K < Na$ [1]). Entsprechend dem verschiedenen
ıtationsbestreben der Ionen wird also das Phenol sozusagen mehr
weniger aus seiner wäßrigen Lösung verdrängt, und in Überein-
ıung damit fand Reichel[2]), daß der Verteilungsquotient des Phen-
ır Öl : Wasser durch die Salze vergrößert wird. In ähnlicher
› wird nach Eisenberg und Okolska[3]) auch die Giftigkeit von
ol, Azeton, Pyridin, Chloralhydrat u. a. durch Salze verstärkt.
en sind nach Spiro und Bruns Nichtleiter, wie Harnstoff, Gly-
Traubenzucker, Mannit, zur Verstärkung ungeeignet. Für die
ie der Salzwirkung ist aber von Wichtigkeit, daß nicht bloß die
lung auf ein lipoides Lösungsmittel wie Öl, sondern auch die
ption, wenigstens die Adsorption an Luft, durch die Salze ver-
wird. Berczeller[4]) wies durch Stalagmometrie nach, daß die
ächenspannung von Lösungen von Phenol, Thymol, Hydrochinon,
fer u. a. bei Salzzusatz sinkt, wobei *Na* stärker wirkt als *K*,
rker als *J*.

chließlich sei in diesem Zusammenhang noch an zweierlei er-
, erstens an die Möglichkeit, die Giftigkeit eines adsorbierbaren
s dadurch abzuschwächen, daß man ihn mit einem zweiten Ad-
ıs in Konkurrenz bringt; darauf beruht die bekannte Behand-
mancher Vergiftungen mit Verabreichung größerer Mengen von
›hle, welche Phenol, Strychnin, Morphin, Bakterientoxine u. a.
nden vermag[5]). Zweitens kann man als Konkurrenten eines
einen zweiten stark adsorbierbaren Stoff einführen, der das Gift
en Zellgrenzflächen, von denen aus es wirkt, verdrängt, so wie
etwa Traubenzucker aus der Kohleoberfläche mit Urethan ver-
en kann (S. 170). So ist wohl die Beseitigung der Desoxycholat-
ung des Froschherzens zu verstehen, die nach den Versuchen
. Wieland[6]) durch Äther, Kampfer, Xylol u. a. zu bewirken ist.

Siehe auch Paul und Krönig, Arch. f. Hygiene **25**, 1 (1897).
Reichel, Biochem. Zeitschr. **22**, 149 (1909).
Eisenberg und Okolska, Zentralbl. f. Bakteriol. **69**, 312 (1913).
Berczeller, Biochem. Zeitschr. **66**, 173 (1914).
Siehe Wiechowski, Forschritte der Medizin 1909, Nr. 13; Lichtwitz und
, Therap. Monatsh. 1911; Joachimoglu, Biochem. Zeitschr. **77**, 1 (1916).
H. Wieland, Arch. f. exper. Pathol. **89**, 47 (1921).

Neuntes Kapitel.

Die physiologischen Wirkungen von Elektrolyten auf Zellen und Gewebe.

Neben den organischen Verbindungen muß die Nahrung bekanntlich auch anorganische Stoffe enthalten, nämlich Salze und Wasser. Die Bedeutung des Wassers liegt vor allem darin, daß es das Reaktionsmedium abgibt, ohne das, gerade so wie sehr viel andere chemische Reaktionen, auch die, die sich im lebenden Körper abspielen, unmöglich sind, und da Wasser notwendigerweise durch die Haut, die Atmungsorgane und die Nieren fort und fort verloren geht, so muß durch die Nahrung für Nachlieferung gesorgt werden. Auch für die Salze können wir leicht konstatieren, daß sie mit Harn, Fäces, Schweiß und einigen anderen Sekreten ständig den Körper verlassen, und da sie zu den nie fehlenden Komponenten einer jeden Zelle gehören, und Zellen immer von neuem gebildet werden, so müssen auch sie als unentbehrlich gelten, wenn auch ihre Funktion nicht so wie beim Wasser von vornherein verständlich ist. In der Tat ist denn auch seit Liebig die Unersetzlichkeit der Salze für die Pflanzen eine feststehende Tatsache, und nachdem vor 50 Jahren Forster gezeigt hatte, daß Hunde, welche man mit in destilliertem Wasser ausgelaugten und auf diese Weise salzarm gemachten Fleischrückständen reichlich nährt, rasch zugrunde gehen, galt trotz der Mehrdeutigkeit des Versuchs auch für die höheren Tiere, daß sie auf die Zufuhr von anorganischen Salzen angewiesen sind. Spätere Erfahrungen haben sodann gelehrt, daß die Tiere sowohl im Hunger als auch bei einseitiger Ernährung mit Bevorzugung bestimmter Salze zähe an ihrer normalen Salzkomposition festhalten, und dadurch wurde man auf die besondere Bedeutung hingewiesen, die offenbar jedem einzelnen Bestandteil dieser Komposition zukommt. Worin besteht aber diese Bedeutung? Sie ist natürlich klar für Eisen, Magnesium, Sulfat, Phosphat bei photosynthetisch aktiven Pflanzen, für die Skelettbildner beim höheren Tier. Aber wozu dienen den Zellen die leicht löslichen Alkali- und Erdalkalisalze, die, wie besonders das Vorhandensein einer inneren Leitfähigkeit lehrt (S. 460), nicht bloß die Zellen von außen bespülen, sondern auch in ihrem Innern frei vorhanden sind? Blicken wir auf das früher Mitgeteilte zurück, so finden wir darin schon eine gewisse Antwort; die anorganischen Salze sind wesentliche Erzeuger des osmotischen Drucks; daher gehen z. B. plötzliche Turgorsenkungen, wie etwa beim Beginn der Entwicklung von Eiern (S. 42), mit Salzaustritt aus dem Zell-

ınern einher. Aber die Hauptwirkung der Salze hat man doch erst
ennen gelernt, als man dazu überging, den Einfluß der einzelnen
alze auf die Zellen zu studieren und dann systematisch mehrere Salze
der überhaupt Elektrolyte zu kombinieren. Auch von solchen Ein-
üssen war bereits (siehe besonders Kap. 7), wenn auch nur beiläufig,
ie Rede; wir hörten, daß die normale Impermeabilität der Zellen für
ie Salze durch Änderung der physiologischen Ionenmischung gestört
erden kann, und bezogen diese Alteration auf einen Angriff auf die
ellkolloide. Das ist in der Tat die moderne Auffassung der Bedeu-
ng der Salze, die durch das Studium der vielfältigen Beziehungen
vischen den Kolloiden und den Elektrolyten nahegelegt wurde, und
e breite Grundlage, auf der diese Lehre beruht, soll nun in dem
lgenden Kapitel dargelegt werden. Ein Bedenken mag freilich ge-
de im Hinblick auf das, was früher gesagt wurde, sofort auftauchen;
it langem charakterisiert man in der Physiologie den Aggregatzustand
s Protoplasmas als „festflüssig“ oder „halbflüssig“ und bezieht dies
f den reichen Gehalt des Zelleibs an Kolloiden. Wie aber sollen
ɜ Salze zu diesen Kolloiden in Beziehung treten, wenn die Zellober-
che für die Salze impermeabel ist? Das ist offenbar so zu verstehen,
ß die Plasmahaut eben selber aus Kolloiden aufgebaut ist; infolge-
ssen können die Salze primär die Eigenschaften der Plasmahaut
verändern, daß sie sekundär dann auch im Zellinnern ihre Wir-
ıgen auf die Kolloide ausüben können. Wir wollen nun zunächst
Wirkungen der Lösung einzelner Salze auf alle möglichen
len und Gewebe und danach die Wirkungen von Salzkombi-
tionen betrachten. Dabei werden wir gelegentlich über das Ge-
t der Salze hinaus auch die Wirkungen von Säuren, Basen und
lloidelektrolyten in den Kreis der Betrachtung zu ziehen haben.

Wir beginnen mit den Blutkörperchen von Säugetieren, die
ner wieder deshalb ein besonders einladendes Versuchsobjekt ab-
en, weil sie als freie Zellen allen äußeren Einflüssen zugänglich
l, noch leichter als Pflanzenzellen, deren Oberfläche durch die Zell-
t geschützt ist. Wir werden aber finden, daß die Elektrolyte selbst
diesem einfachsten Objekt so vielfältige Wirkungen entfalten, daß
von einer übersichtlichen Zergliederung der Prozesse noch weit
'ernt sind.

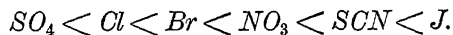
Der Einfluß neutraler Alkalisalze auf die Hämolyse. In einem be-
nt gewordenen Experiment, welches früher (S. 397) beschrieben
de, hat Hamburger gezeigt, daß, wenn man die Lösungen neu-
ɜr Alkalisalze so weit verdünnt, daß Blutkörperchen, die man in

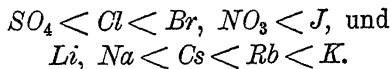
ihnen suspendiert, eben von ihrem Farbstoff austreten lassen, die Lösungen untereinander isotonisch sind; ob Chlorid oder Jodid, ob Kalium- oder Natriumsalz, bei der gleichen molekularen Konzentration, genauer: bei dem gleichen Grad von Hypotonie beginnt die Hämolyse. Dies ist jedoch nur richtig, wenn man durch genügend große Verdünnung der Salzlösungen dafür sorgt, daß die Hämolyse infolge starker Hypotonie binnen ganz kurzer Zeit eintritt. Suspendiert man dagegen die Blutkörperchen in Salzlösungen, deren osmotischer Druck nur wenig unter dem Innendruck der Blutkörperchen gelegen ist, dann dauert es Stunden, eventuell Tage, bis Farbstoffaustritt erfolgt; aber jetzt zeigt sich, daß bei gleichem osmotischem Druck die Hämolyse von Salz zu Salz verschieden rasch erfolgt. Ich[1]) habe schwach hypotonische Lösungen der neutralen Alkalisalze, welche annähernd den gleichen Gefrierpunkt hatten, auf Blutkörperchen von Rind, Schwein, Hammel, Katze und Kaninchen[2]) wirken lassen und auf die Weise z. B. folgenden Verlauf der Hämolyse in den Lösungen verschiedener *Na*-Salze erhalten:

Hämolyse von Rinderblut durch *Na*-Salze (im Eisschrank).

Nach 1 Tage	$Cl,\ Br,\ SCN < SO_4,\ J < NO_3$
„ 2 Tagen	$SO_4,\ Br < \boldsymbol{NO_3},\ \boldsymbol{SCN} < \mathbf{J}$
„ 3 „	$SO_4 < Cl < \boldsymbol{Br} < \boldsymbol{NO_3} < \mathbf{SCN} < \mathbf{J}$
„ 4 „	$SO_4 < \boldsymbol{Cl} < \boldsymbol{Br} < \mathbf{NO_3} < \mathbf{SCN} < \mathbf{J}$

Die Reihen deuten die Zunahme der Hämolyse an, Fettdruck markiert Rotfärbung der Lösung, Kursivfettdruck eben beginnende Rötung und gewöhnlicher Kursivdruck Farblosigkeit bis schwache Gelbfärbung. Man sieht, wie *J* in der Hämolysierfähigkeit vorangeht, wie dann *SCN*, NO_3 und die übrigen folgen, kurz man erhält so die Reihe:

$$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < SCN < J.$$

In dieser Weise wurden untereinander Natriumsalze, Kaliumsalze, Chloride und Bromide verglichen. Das Ergebnis läßt sich durch folgende Reihen ausdrücken, welche die Steigerung des Hämolysiervermögens von Ion zu Ion bedeuten:

$$SO_4 < Cl < Br,\ NO_3 < J, \text{ und}$$
$$Li,\ Na < Cs < Rb < K.$$

Es wird nun sofort auffallen, daß die Anionenreihe dieselbe ist, der wir bei den hydrophilen Kolloiden so oft begegneten; der Lösungs-

[1]) Höber, Biochem. Zeitschr. **14**, 209 (1908). Siehe auch O. Gros, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 1 (1909).

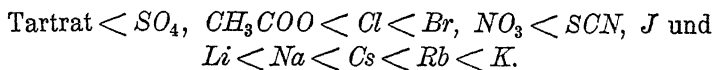
[2]) R. Chassin, Dissertation (unter Höber), Zürich 1910.

zustand der meisten Eiweißkörper und des Lecithins, die Quellung der Gelatine und anderes werden vom Sulfat bis zum Jodid in steigendem Maße begünstigt (siehe S. 266ff.). Die Kationenreihe ist uns bisher weniger geläufig, wird uns aber von nun an mehr beschäftigen; indessen auch sie ist in der Physikochemie der hydrophilen Kolloide zu finden. Es wurde früher (S. 276) gezeigt, daß die Fällbarkeit des Eiweißes bei Gegenwart von Säure von den Alkaliionen nach sinkendem Atomgewicht *Cs*, *Rb*, *K*, *Na*, *Li* begünstigt wird, so daß *Cs* am schwächsten, *Li* am stärksten ausflockt, während in Gegenwart von Lauge das Umgekehrte gilt, also *Cs* die meiste, *Li* die wenigste Fällungskraft hat. Bei angenähert neutraler Reaktion gelten jedoch „Übergangsreihen" zwischen den zwei einander entgegengesetzten Atomgewichtsreihen; so fällen, wie S. 277 lehrt, die Chloride z. B. gewöhnliches Hühnereiweiß nach der Reihenfolge: $Li < Cs < Na < Rb < K$, sie fällen Lecithin z. B.[1]) nach der Reihenfolge: $Na > Cs > Li > Rb > K$, also Reihen, welche der eben genannten physiologischen Reihe analog verlaufen, Reihen, welche besonders durch die Stellung des Metalls mit höchstem Atomgewicht, des Caesiums, charakterisiert sind, das chemisch vielmehr zu Rubidium und Kalium gehört, hier aber, bei den Vorgängen in angenähert neutralen hydrophil-kolloiden Systemen und, wie wir von jetzt ab sehen werden, auch bei einer ganzen Anzahl physiologischer Vorgänge seinen Platz bei Natrium und Lithium einnimmt[2]). Die physiologische Kationenreihe ist also als eine Übergangsreihe aufzufassen. Und weil diese Kationenreihe außer im Gebiet der Physiologie nur noch bei den hydrophil-kolloiden Zustandsänderungen bekannt ist, weil ferner die Anionenreihe der Physiologie häufig in der Kolloidchemie auftritt, und weil schließlich die Untersuchungen über die Permeabilität der Blutkörperchen für die neutralen Alkalisalze zu der Annahme drängen, daß die Blutkörperchenoberfläche für deren Kationen normalerweise undurchlässig ist (siehe S. 443ff.), so habe ich den beschriebenen Hämolyseversuchen die Deutung gegeben, daß durch die Neutralsalze der Alkalien im Lauf der längeren Einwirkung bei schwacher Hypotonie zunächst die aus Kolloiden bestehende Plasmahaut aufgelockert wird, und daß von da aus die Aufquellung übergreift, so daß infolge der Strukturzerstörung das Hämoglobin in Freiheit gesetzt wird und herausdiffundiert. Wir

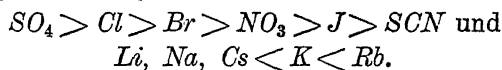
[1]) Höber, Hofmeisters Beitr. **11**, 35 (1907).
[2]) Siehe dazu auch: Höber u. Waldenberg, Pflügers Arch. **126**, 331 (1909).

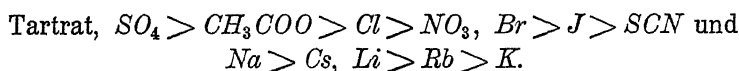
verden gleich sehen, daß für diese kolloidchemische Deutung noch 'erschiedene Momente angeführt werden können.

Es wurden früher (S. 498) Versuche von Führer und Neubauer itiert, in denen das Zustandekommen der Hämolyse in Kochsalzlösung ıach Zusatz von verschiedenen Narkotika verfolgt wurde. Das Gegenstück dazu sind Versuche von Teruuchi, Port, Miculicich und arisch, bei denen verschiedene Salze mit bestimmten, die Hämolyse ördernden Agentien kombiniert wurden. So ließ Miculicich[1]) Urehan oder Alkohol zusammen mit den isotonischen Lösungen der eutralen *Na*-Salze oder der Alkalichloride auf die Blutkörperchen vom lind wirken; er erhielt die Reihe:

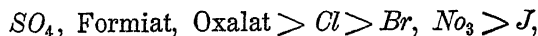
$$\text{Tartrat} < SO_4,\ CH_3COO < Cl < Br,\ NO_3 < SCN,\ J \text{ und}$$
$$Li < Na < Cs < Rb < K.$$

Die gleiche Anionenreihe beobachtete Jarisch[2]) bei der Hämolyse urch Wärme (55°). Die Reihen decken sich mit den von mir geındenen.

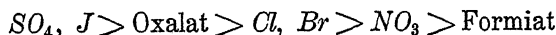
Sodann kombinierten Port[3]) und Miculicich die Salze mit dem ekannten Hämolytikum Saponin (S. 499). Port erhielt bei menschchen Blutkörperchen folgende Reihen:

$$SO_4 > Cl > Br > NO_3 > J > SCN \text{ und}$$
$$Li,\ Na,\ Cs < K < Rb.$$

Miculicich fand bei den Blutkörperchen vom Rind:

$$\text{Tartrat},\ SO_4 > CH_3COO > Cl > NO_3,\ Br > J > SCN \text{ und}$$
$$Na > Cs,\ Li > Rb > K.$$

Beide Male läuft also die Anionenreihe gerade umgekehrt, ie bisher, und dasselbe tut auch die Kationenreihe in den ersuchen von Miculicich.

Endlich fand Teruuchi[4]) an den Blutkörperchen vom Pferd, daß i der Kombination der Salze mit Vibriolysin die Hämolyse nach r Anionenreihe:

$$SO_4,\ \text{Formiat, Oxalat} > Cl > Br,\ No_3 > J,$$

i der Kombination mit Natronlauge nach der Reihe:

$$SO_4,\ J > \text{Oxalat} > Cl,\ Br > NO_3 > \text{Formiat}$$

rläuft. Die Vibriolysin-Anionenreihe ist also mit der entsprechenden ıponinreihe identisch.

---

[1]) Miculicich (unter Loewi), Zentralbl. f. Physiol. **24**, 523 (1910).
[2]) Jarisch, Pflügers Arch. **192**, 255 (1921).
[3]) Port, Deutsches Arch. f. klin. Medizin **99**, 259 (1910).
[4]) Teruuchi, Communications de l'Institut sérothér. de l'Etat danois **3** (1909).

Fragen wir uns nun, wie diese merkwürdigen Umdrehungen in der Abstufung der Wirksamkeit zu erklären sind, so würden die Ergebnisse wohl ganz in der Luft zu stehen scheinen, wenn wir nicht bereits ganz ähnliche Erfahrungen bei den Kolloiden, speziell den hydrophilen Kolloiden gemacht hätten. Denn dort zeigte sich (S. 276ff.), daß mit Leichtigkeit durch Änderung der elektrischen Ladung der Kolloide mit Hilfe von etwas Säure oder Lauge die Wirkung der Salzionen auf die Kolloide sich umdrehen läßt, ja daß eventuell schon allein Änderungen in der Konzentration der wirkenden Salze genügen, um wenigstens die Anionenwirksamkeit umzukehren (S. 278)[1]. Daher glaube ich, daß als Erklärung für die beschriebenen Versuche in Betracht zu ziehen ist, daß durch Reaktion der Plasmahautkolloide mit den hydrophilen Kolloiden Saponin und Vibriolysin (siehe S. 285) neue Kolloidkomplexe mit anderer elektrischer Ladung und darum anderer Salzempfindlichkeit entstehen. Der Gegensatz in den Versuchen von Port an den Blutkörperchen vom Menschen, und von Miculicich an den Blutkörperchen vom Rind in bezug auf die Kationenreihen ist, wie wir gleich (S. 594) sehen werden, allein durch die Methodik bestimmt; es gelingt mit relativ größeren Saponinzusätzen auch bei menschlichen Blutkörperchen leicht, die reguläre Kationenreihe zu invertieren.

Von der gewöhnlichen Anionenaufeinanderfolge weicht die Natronlaugenreihe von Teruuchi etwas ab; doch ist, glaube ich, auch aus ihr die Kolloidbeziehung herauszulesen. Würde man von den zweiwertigen Anionen Sulfat und Oxalat absehen, so bliebe eine Reihe übrig, welche von der gewöhnlichen Anionenreihe $CH_3COO < Cl < Br$, $NO_3 < J$, die die Wirkung etwa auf ein schwach negativ geladenes Eiweiß repräsentiert, nur wenig abweicht. Da wir es hier aber infolge des $NaOH$-Zusatzes mit einer starken negativen Aufladung zu tun haben, so wirken leicht noch schwächer fällend, bzw. noch stärker lösend, als J, die zweiwertigen Anionen, indem sich der Charakter der suspensionskolloiden Reaktion mehr hervorkehrt. In der Tat sind mit der von Teruuchi beobachteten Reihe identische Ionenfolgen auch öfter bei der Beeinflussung von Eiweiß beobachtet worden; siehe z. B. Pauli und Falek, Biochem. Zeitschr. **47**, 269 (1912)[2].

Die Bedeutung der Binnensalze der Zellen. Noch eine andere Serie von Versuchen an Blutkörperchen führt zu der Auffassung, daß die Wirkungen der neutralen Alkalisalze als Wirkungen auf die Kolloide

---

[1]) Über vergleichbare Konzentrationseinflüsse bei den Blutkörperchen siehe Eisenberg, Zentralbl. f. Bakteriologie **69**, 173 (1913).

[2]) Über die Änderung der Anionenreihe bei Blutkörperchen unter pathologischen Verhältnissen siehe F. Rosenthal, Deutsches Arch. f. klin. Med. **132**, 129 (1920) und K. Beckmann, Biochem. Zeitschr. **135**, 317 (1923).

der Zellen anzusehen sind. Wir haben früher (S. 397) erfahren, daß die Blutkörperchen verschiedener Säugetierarten, obwohl sie alle ungefähr den gleichen osmotischen Druck haben, doch in hypotonischen Salzlösungen ihren Farbstoff sehr verschieden leicht austreten lassen, daß z. B. die Blutkörperchen vom Pferd eine viel geringere „Resistenz" haben, als die vom Menschen, weil jene schon in einer 0·68 %igen, diese erst in einer 0·45 %igen Kochsalzlösung Hämoglobin verlieren. Rywosch[1]) prüfte nun, ob die Resistenzunterschiede von Tierart zu Tierart immer die gleichen sind, mag man Hypotonie als Mittel zur Hämolyse verwenden oder irgendein chemisches Hämolytikum, und er fand, daß die Reihen, in die sich die Tierarten nach ihrer Resistenz gegen verschiedene hämolysierende Agentien ordnen, sehr verschieden aussehen[2]). Am auffallendsten ist dabei, daß zwischen Saponinhämolyse und Hämolyse durch Hypotonie ein deutlicher Antagonismus besteht; je resistenter eine Blutkörperchensorte gegen Saponin ist, um so empfindlicher ist sie gegen Hypotonie, und umgekehrt; Rywosch fand für diese zwei Hämolysen folgende Reihenfolgen, deren jede mit der resistentesten Tierart beginnt:

Hypotonie:	Saponin:
1. Meerschweinchen	1. Hammel
2. Weiße Ratte	2. Ziege
3. Hund	3. Rind
4. Graue Ratte	4. Katze
5. Kaninchen	5. Graue Maus
6. Schwein	6. Schwein.
7. Weiße Maus	7. Graue Ratte
8. Graue Maus	8. Hund
9. Katze	9. Weiße Ratte
10. Rind	10. Kaninchen
11. Ziege	11. Meerschweinchen.
12. Hammel	

Schon rein äußerlich erinnert diese Erscheinung von Reihe und Gegenreihe an die schon besprochenen Kolloidvorgänge. Aber es besteht auch ein innerer Zusammenhang. Port[3]) hat darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn man die Tiere nach dem Gehalt ihrer Blutkörperchen an Phosphorsäure nach den Analysen von Abderhalden[4]) ordnet,

[1]) Ryschow, Pflügers Arch. **116**, 229 (1907)

[2]) Siehe hierzu auch A. Mayer und Schaeffer, Compt. rend. de l'Acad. **155**, 728 (1912); auch Kauders, Biochem. Zeitschr. **55**, 96 (1913). Ferner: Rywosch, Zentralbl. f. Physiologie **25**, 848 (1911); Pflügers Arch. **196**, 643 (1922).

[3]) Port, Deutsches Arch. f. klin. Medizin **99**, 259 (1910).

[4]) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **25**, 67 (1895).

Fragen wir uns nun, wie diese merkwürdigen Umdrehungen in der Abstufung der Wirksamkeit zu erklären sind, so würden die Ergebnisse wohl ganz in der Luft zu stehen scheinen, wenn wir nicht bereits ganz ähnliche Erfahrungen bei den Kolloiden, speziell den hydrophilen Kolloiden gemacht hätten. Denn dort zeigte sich (S. 276 ff.), daß mit Leichtigkeit durch Änderung der elektrischen Ladung der Kolloide mit Hilfe von etwas Säure oder Lauge die Wirkung der Salzionen auf die Kolloide sich umdrehen läßt, ja daß eventuell schon allein Änderungen in der Konzentration der wirkenden Salze genügen, um wenigstens die Anionenwirksamkeit umzukehren (S. 278)[1]. Daher glaube ich, daß als Erklärung für die beschriebenen Versuche in Betracht zu ziehen ist, daß durch Reaktion der Plasmahautkolloide mit den hydrophilen Kolloiden Saponin und Vibriolysin (siehe S. 285) neue Kolloidkomplexe mit anderer elektrischer Ladung und darum anderer Salzempfindlichkeit entstehen. Der Gegensatz in den Versuchen von Port an den Blutkörperchen vom Menschen, und von Miculicich an den Blutkörperchen vom Rind in bezug auf die Kationenreihen ist, wie wir gleich (S. 594) sehen werden, allein durch die Methodik bestimmt; es gelingt mit relativ größeren Saponinzusätzen auch bei menschlichen Blutkörperchen leicht, die reguläre Kationenreihe zu invertieren.

Von der gewöhnlichen Anionenaufeinanderfolge weicht die Natronlaugenreihe von Teruuchi etwas ab; doch ist, glaube ich, auch aus ihr die Kolloidbeziehung herauszulesen. Würde man von den zweiwertigen Anionen Sulfat und Oxalat absehen, so bliebe eine Reihe übrig, welche von der gewöhnlichen Anionenreihe $CH_3COO < Cl < Br, NO_3 < J$, die die Wirkung etwa auf ein schwach negativ geladenes Eiweiß repräsentiert, nur wenig abweicht. Da wir es hier aber infolge des $NaOH$-Zusatzes mit einer starken negativen Aufladung zu tun haben, so wirken leicht noch schwächer fällend, bzw. noch stärker lösend, als J, die zweiwertigen Anionen, indem sich der Charakter der suspensionskolloiden Reaktion mehr hervorkehrt. In der Tat sind mit der von Teruuchi beobachteten Reihe identische Ionenfolgen auch öfter bei der Beeinflussung von Eiweiß beobachtet worden; siehe z. B. Pauli und Falek, Biochem. Zeitschr. **47**, 269 (1912)[2].

Die Bedeutung der Binnensalze der Zellen. Noch eine andere Serie von Versuchen an Blutkörperchen führt zu der Auffassung, daß die Wirkungen der neutralen Alkalisalze als Wirkungen auf die Kolloide

---

[1]) Über vergleichbare Konzentrationseinflüsse bei den Blutkörperchen siehe Eisenberg, Zentralbl. f. Bakteriologie **69**, 173 (1913).

[2]) Über die Änderung der Anionenreihe bei Blutkörperchen unter pathologischen Verhältnissen siehe F. Rosenthal, Deutsches Arch. f. klin. Med. **132**, 129 (1920) und K. Beckmann, Biochem. Zeitschr. **135**, 317 (1923).

der Zellen anzusehen sind. Wir haben früher (S. 397) erfahren, daß die Blutkörperchen verschiedener Säugetierarten, obwohl sie alle ungefähr den gleichen osmotischen Druck haben, doch in hypotonischen Salzlösungen ihren Farbstoff sehr verschieden leicht austreten lassen, daß z. B. die Blutkörperchen vom Pferd eine viel geringere „Resistenz" haben, als die vom Menschen, weil jene schon in einer 0·68 %igen, diese erst in einer 0·45 %igen Kochsalzlösung Hämoglobin verlieren. Rywosch[1]) prüfte nun, ob die Resistenzunterschiede von Tierart zu Tierart immer die gleichen sind, mag man Hypotonie als Mittel zur Hämolyse verwenden oder irgendein chemisches Hämolytikum, und er fand, daß die Reihen, in die sich die Tierarten nach ihrer Resistenz gegen verschiedene hämolysierende Agentien ordnen, sehr verschieden aussehen[2]). Am auffallendsten ist dabei, daß zwischen Saponinhämolyse und Hämolyse durch Hypotonie ein deutlicher Antagonismus besteht; je resistenter eine Blutkörperchensorte gegen Saponin ist, um so empfindlicher ist sie gegen Hypotonie, und umgekehrt; Rywosch fand für diese zwei Hämolysen folgende Reihenfolgen, deren jede mit der resistentesten Tierart beginnt:

Hypotonie:	Saponin:
1. Meerschweinchen	1. Hammel
2. Weiße Ratte	2. Ziege
3. Hund	3. Rind
4. Graue Ratte	4. Katze
5. Kaninchen	5. Graue Maus
6. Schwein	6. Schwein.
7. Weiße Maus	7. Graue Ratte
8. Graue Maus	8. Hund
9. Katze	9. Weiße Ratte
10. Rind	10. Kaninchen
11. Ziege	11. Meerschweinchen.
12. Hammel	

Schon rein äußerlich erinnert diese Erscheinung von Reihe und Gegenreihe an die schon besprochenen Kolloidvorgänge. Aber es besteht auch ein innerer Zusammenhang. Port[3]) hat darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn man die Tiere nach dem Gehalt ihrer Blutkörperchen an Phosphorsäure nach den Analysen von Abderhalden[4]) ordnet,

[1]) Ryschow, Pflügers Arch. **116,** 229 (1907)

[2]) Siehe hierzu auch A. Mayer und Schaeffer, Compt. rend. de l'Acad. **155,** 728 (1912); auch Kauders, Biochem. Zeitschr. **55,** 96 (1913). Ferner: Rywosch, Zentralbl. f. Physiologie **25,** 848 (1911); Pflügers Arch. **196,** 643 (1922).

[3]) Port, Deutsches Arch. f. klin. Medizin **99,** 259 (1910).

[4]) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **25,** 67 (1895).

man eine Reihe erhält, welche mit der Saponinresistenzreihe gleichläuft, und zu der Hypotonieresistenzreihe invers ist; die Blutkörperchen sind also um so resistenter gegen Saponin, je weniger Phosphorsäure, um so resistenter gegen Hypotonie, je mehr Phosphorsäure sie enthalten. Da nun nach den Untersuchungen von Hofmeister und Pauli über den Einfluß der Salze auf die genuinen hydrophilkolloiden Eiweißkörper HPO_4 ungefähr ebenso wirkt, wie SO_4 und Tartrat (S. 266ff.), also mit diesen am einen Ende der bekannten Anionenreihe steht, und da nach Port auch die Hämolyse durch HPO_4 ungefähr ebenso beeinflußt wird, wie durch SO_4, so ist zu vermuten, daß der Antagonismus zwischen der Hypotonie- und der Saponinhämolyse darauf beruht, daß das Plasma der Blutkörperchen gewöhnlich um so konsistenter ist, je höher der HPO_4-Gehalt im Innern, daß dagegen die mit Saponin verbundenen Plasmakolloide gerade umgekehrt um so labiler sind, je höher der HPO_4-Gehalt[1]. Wir kommen damit zu einer Vorstellung von der Funktion der im Innern der Zellen vorhandenen Elektrolyte.

Wegen der Wichtigkeit dieser Frage nach der physiologischen Bedeutung der Binnensalze, die allen Zellen zukommen, habe ich zusammen mit Nast[2] Versuche gemacht, weitere Anhaltspunkte für die Brauchbarkeit der eben genannten Hypothese zu gewinnen. Zu diesem Zweck untersuchten wir, wie Rywosch, die Hämolysierbarkeit der verschiedenen Blutkörperchenarten unter dem kombinierten Einfluß von Saponin (oder Sapotoxin) und Salz, nur daß wir nicht bloß Kochsalz verwendeten, sondern, wie Port, Miculicich und Teruuchi, auch noch die anderen Alkalichloride. Diesmal zeigte sich, daß die Alkaliionen, sich, je nach der Tierart verschieden, in Reihe und Gegenreihe ordnen:

	Saponinhämolyse:
Pferd	$Li < Na < Rb < K$
Schwein	$Na < Li < Rb < K$
Kaninchen	$Na < Li < Rb < K$
Meerschweinchen	$Li < Na < Rb < K$
Hund	$Li < Na < K < Rb$ und $Li < K < Na < Rb$
Katze	$Li = Na = Rb = K$
Ziege	$Li > Na > Rb > K$
Mensch	$Li > Na > Rb > K$
Rind	$Li > Na > Rb > K$
Hammel	$Li > Na > Rb > K$

Wir erhalten also zwei Gruppen von Tieren, die einander gegenüberstehen, die eine bestehend aus Pferd, Schwein, Kaninchen und Meerschweinchen, die andere

[1]) Siehe dazu auch Jarisch, Pflügers Arch. **186**, 299 (1920). Ferner Herlant, Compt. rend. de la Soc. de biol. **82**, 161 (1919).

[2]) Höber und Nast, Biochem. Zeitschr. **60**, 131 (1914). Siehe auch Höber, Pflügers Arch. **166**, 531 (1917).

bestehend aus Ziege, Mensch, Rind und Hammel; ihnen gegenüber bilden die Kationen Reihe und Gegenreihe. Zwischen den beiden Gruppen vermitteln Hund und Katze, insofern als die Kationen bei ihnen in einer „Übergangsreihe" wirksam sind oder alle gleich stark die Hämolyse beeinflussen. Die einzige uns bisher bekannte Eigenschaft der Blutkörperchen, nach deren Beschaffenheit die Tiere sich ebenso gruppieren, wie in diesen Versuchen, ist die Zusammensetzung ihrer Binnensalze. Den schon zitierten Analysen von Abderhalden entnehmen wir folgende Werte:

	Phosphorsäure	Kalium	Natrium
Kaninchen	1·733	5·229	—
Pferd	1·687	4·130	—
Schwein	1·653	4·957	—
Katze	1·186	0·258	2·705
Hund	1·298	0·273	2·839
Ziege	0·279	0·679	2·174
Rind	0·350	0·722	2·232
Hammel	0·365	0·741	2·257

Berücksichtigt man also nicht bloß die Phosphorsäure, sondern auch Kalium und Natrium, so sieht man, daß wieder Pferd, Schwein und Kaninchen in einer, Rind, Hammel und Ziege in einer anderen Gruppe stehen, und daß Hund und Katze eine Zwischenstellung einnehmen. Auch hiernach darf man wohl die Bedeutung der Binnensalze darin sehen, daß sie unter anderem den Zellen eine normale und zwar artspezifisch verschiedene Konsistenz erteilen, indem sie den Quellungszustand ihrer Kolloide auf einen bestimmten Grad einstellen. Eine pathologische Resistenz kann dann eventuell von einer abnormen Salzmischung verursacht sein.

Diese Deutung weckt allerdings Bedenken, wenn man sie auf weitere Konsequenzen prüft. Jarisch[1]) fand, daß die Resistenz der Blutkörperchen gegen Hypotonie oberhalb 25—30° mit der Temperatur zunimmt und bei etwa 45—50° ein Maximum erreicht. Dabei ist die Resistenzzunahme von Tierart zu Tierart verschieden, und die Tiere ordnen sich danach in eine Reihe, welche ungefähr mit der zitierten Reihe von Rywosch, also nach Port auch mit ihrem Phosphatgehalt übereinstimmt. Wir werden also erneut darauf hingelenkt, die Resistenz mit dem Phosphatgehalt in dem dargelegten kolloidchemischen Sinn in Zusammenhang zu bringen, und Jarisch hat nun den naheliegenden Versuch gemacht, ob sich die Resistenzzunahme durch Temperatursteigerung vermehren läßt, wenn man Phosphat oder das mit ihm am einen Ende der Hofmeisterschen Reihe stehende Sulfat von außen her auf die Blutkörperchen einwirken läßt, d. h. sie in isotonischen Gemischen von $NaCl$ und Phosphat oder Sulfat mit steigendem Gehalt der beiden letzten suspendiert. Es zeigt sich, daß die erwartete Vermehrung der Resistenzzunahme beim Phosphat wirklich eintritt, beim Sulfat aber ausbleibt. Jarisch gibt dafür folgende Erklärung: Nach Michaelis ändert sich die Wasserstoffzahl eines neutralen Phosphatgemisches, wie Jarisch es verwandte, bei Temperaturerhöhung nur wenig (S. 122), folglich muß der OH'-Gehalt wachsen (S. 133); Jarisch

[1]) Jarisch, Pflügers Arch. **192**, 255 (1921).

man eine Reihe erhält, welche mit der Saponinresistenzreihe gleichläuft, und zu der Hypotonieresistenzreihe invers ist; die Blutkörperchen sind also um so resistenter gegen Saponin, je weniger Phosphorsäure, um so resistenter gegen Hypotonie, je mehr Phosphorsäure sie enthalten. Da nun nach den Untersuchungen von Hofmeister und Pauli über den Einfluß der Salze auf die genuinen hydrophilkolloiden Eiweißkörper HPO_4 ungefähr ebenso wirkt, wie SO_4 und Tartrat (S. 266ff.), also mit diesen am einen Ende der bekannten Anionenreihe steht, und da nach Port auch die Hämolyse durch HPO_4 ungefähr ebenso beeinflußt wird, wie durch SO_4, so ist zu vermuten, daß der Antagonismus zwischen der Hypotonie- und der Saponinhämolyse darauf beruht, daß das Plasma der Blutkörperchen gewöhnlich um so konsistenter ist, je höher der HPO_4-Gehalt im Innern, daß dagegen die mit Saponin verbundenen Plasmakolloide gerade umgekehrt um so labiler sind, je höher der HPO_4-Gehalt[1]. Wir kommen damit zu einer Vorstellung von der Funktion der im Innern der Zellen vorhandenen Elektrolyte.

Wegen der Wichtigkeit dieser Frage nach der physiologischen Bedeutung der Binnensalze, die allen Zellen zukommen, habe ich zusammen mit Nast[2] Versuche gemacht, weitere Anhaltspunkte für die Brauchbarkeit der eben genannten Hypothese zu gewinnen. Zu diesem Zweck untersuchten wir, wie Rywosch, die Hämolysierbarkeit der verschiedenen Blutkörperchenarten unter dem kombinierten Einfluß von Saponin (oder Sapotoxin) und Salz, nur daß wir nicht bloß Kochsalz verwendeten, sondern, wie Port, Miculicich und Teruuchi, auch noch die anderen Alkalichloride. Diesmal zeigte sich, daß die Alkaliionen, sich, je nach der Tierart verschieden, in Reihe und Gegenreihe ordnen:

	Saponinhämolyse:
Pferd	$Li < Na < Rb < K$
Schwein	$Na < Li < Rb < K$
Kaninchen	$Na < Li < Rb < K$
Meerschweinchen	$Li < Na < Rb < K$
Hund	$Li < Na < K < Rb$ und $Li < K < Na < Rb$
Katze	$Li = Na = Rb = K$
Ziege	$Li > Na > Rb > K$
Mensch	$Li > Na > Rb > K$
Rind	$Li > Na > Rb > K$
Hammel	$Li > Na > Rb > K$

Wir erhalten also zwei Gruppen von Tieren, die einander gegenüberstehen, die eine bestehend aus Pferd, Schwein, Kaninchen und Meerschweinchen, die andere

[1] Siehe dazu auch Jarisch, Pflügers Arch. **186,** 299 (1920). Ferner Herlant, Compt. rend. de la Soc. de biol. **82,** 161 (1919).

[2] Höber und Nast, Biochem. Zeitschr. **60,** 131 (1914). Siehe auch Höber, Pflügers Arch. **166,** 531 (1917).

bestehend aus Ziege, Mensch, Rind und Hammel; ihnen gegenüber bilden die Kationen Reihe und Gegenreihe. Zwischen den beiden Gruppen vermitteln Hund und Katze, insofern als die Kationen bei ihnen in einer „Übergangsreihe" wirksam sind oder alle gleich stark die Hämolyse beeinflussen. Die einzige uns bisher bekannte Eigenschaft der Blutkörperchen, nach deren Beschaffenheit die Tiere sich ebenso gruppieren, wie in diesen Versuchen, ist die Zusammensetzung ihrer Binnensalze. Den schon zitierten Analysen von Abderhalden entnehmen wir folgende Werte:

	Phosphorsäure	Kalium	Natrium
Kaninchen	1·733	5·229	—
Pferd	1·687	4·130	—
Schwein	1·653	4·957	—
Katze	1·186	0·258	2·705
Hund	1·298	0·273	2·839
Ziege	0·279	0·679	2·174
Rind	0·350	0·722	2·232
Hammel	0·365	0·741	2·257

Berücksichtigt man also nicht bloß die Phosphorsäure, sondern auch Kalium und Natrium, so sieht man, daß wieder Pferd, Schwein und Kaninchen in einer, Rind, Hammel und Ziege in einer anderen Gruppe stehen, und daß Hund und Katze eine Zwischenstellung einnehmen. Auch hiernach darf man wohl die Bedeutung der Binnensalze darin sehen, daß sie unter anderem den Zellen eine normale und zwar artspezifisch verschiedene Konsistenz erteilen, indem sie den Quellungszustand ihrer Kolloide auf einen bestimmten Grad einstellen. Eine pathologische Resistenz kann dann eventuell von einer abnormen Salzmischung verursacht sein.

Diese Deutung weckt allerdings Bedenken, wenn man sie auf weitere Konsequenzen prüft. Jarisch[1]) fand, daß die Resistenz der Blutkörperchen gegen Hypotonie oberhalb 25—30° mit der Temperatur zunimmt und bei etwa 45—50° ein Maximum erreicht. Dabei ist die Resistenzzunahme von Tierart zu Tierart verschieden, und die Tiere ordnen sich danach in eine Reihe, welche ungefähr mit der zitierten Reihe von Rywosch, also nach Port auch mit ihrem Phosphatgehalt übereinstimmt. Wir werden also erneut darauf hingelenkt, die Resistenz mit dem Phosphatgehalt in dem dargelegten kolloidchemischen Sinn in Zusammenhang zu bringen, und Jarisch hat nun den naheliegenden Versuch gemacht, ob sich die Resistenzzunahme durch Temperatursteigerung vermehren läßt, wenn man Phosphat oder das mit ihm am einen Ende der Hofmeisterschen Reihe stehende Sulfat von außen her auf die Blutkörperchen einwirken läßt, d. h. sie in isotonischen Gemischen von $NaCl$ und Phosphat oder Sulfat mit steigendem Gehalt der beiden letzten suspendiert. Es zeigt sich, daß die erwartete Vermehrung der Resistenzzunahme beim Phosphat wirklich eintritt, beim Sulfat aber ausbleibt. Jarisch gibt dafür folgende Erklärung: Nach Michaelis ändert sich die Wasserstoffzahl eines neutralen Phosphatgemisches, wie Jarisch es verwandte, bei Temperaturerhöhung nur wenig (S. 122), folglich muß der OH'-Gehalt wachsen (S. 133); Jarisch

[1]) Jarisch, Pflügers Arch. **192**, 255 (1921).

veranschlagt die Steigerung für das Temperaturintervall von 12° bis 48° auf das 18-fache. Nun werden aber, wie wir nachher (S. 599) noch erfahren werden, die Blutkörperchen durch alkalische Reaktion resistenter, wie sie durch saure Reaktion an Resistenz einbüßen. Das Phosphat wirkt also in dem Temperaturversuch wohl nicht direkt auf die Kolloide, sondern nur indirekt. Hierfür spricht nach Jarisch auch folgendes Verhalten: Wie die Phosphatgemische ihren $H^{\cdot}$-Gehalt, so halten Ammoniak-Ammonchloridgemische ihren OH'-Gehalt bei Temperaturänderung fest, bei diesen muß demnach die $H^{\cdot}$-Konzentration mit der Temperatur zunehmen. Kommt es also bei der Beeinflussung der Resistenzsteigerung durch die Temperatur auf die Ionen des Wassers an, dann muß durch das Ammoniumgemisch die Resistenzsteigerung verkleinert werden, und das ist auch tatsächlich der Fall.

Die Binnensalze spielen vielleicht noch bei einer anderen Form der Resistenzänderung der Blutkörperchen eine Rolle. Es ist öfter bemerkt worden, daß die Blutkörperchen entgegen dem, was man nach ihren osmotischen Eigenschaften erwarten sollte, in stark hypertonischer Lösung schwellen und Hämoglobin austreten lassen. Takei[1]) hat dies neuerdings genauer untersucht. Wenn man Blutkörperchen, von der Isotonie ausgehend, in Lösungen von wachsender Hypertonie einträgt und nach 15′ des Blutkörperchenvolumen mit dem Hämatokriten bestimmt, so findet man, daß das Volumen bis zu einer Hypertonie gleich 2° Δ (= ungefähr 4% $NaCl$) regelmäßig abnimmt, gleichgültig ob die Suspensionslösung Traubenzucker, irgendein Alkalichlorid oder Alkalisulfat enthält. Steigert man aber die Außenkonzentration noch mehr, so schlägt die Schrumpfung der Blutkörperchen plötzlich in eine Schwellung um, die rasch mit der Konzentration steigt, bis etwa das Blutkörperchen-Normalvolumen erreicht ist; zugleich tritt Hämolyse ein. Takei gibt im wesentlichen dafür die Erklärung, daß die Konzentrationssteigerung der Binnensalze zu einer Quellung der Binnenkolloide führt, die die osmotische Schrumpfung schließlich überkompensiert. Die Schwellung kann zum Teil aber wohl auch die Folge einer Permeabilitätssteigerung sein, die, wenn sie weit genug fortgeschritten ist, im Austritt des Hämoglobins zum auffälligsten Ausdruck kommt. Diese Permeabilitätssteigerung wäre dann als Folge der Einwirkung der hypertonischen Lösung auf die Oberflächenkolloide aufzufassen; denn so gleichwertig die verschiedenen von Takei verwendeten hypertonischen Lösungen bis zu $\Delta = 2°$ die Blutkörperchen zum Schrumpfen bringen, so verschiedenartig ist nach Eisenberg[2]) ihr Schwellungseinfluß; namentlich die Anionen ordnen sich bei der Lyse in hypertonischen Lösungen deutlich in die lyotrope Reihe[3]).

Wasserstoff- und Hydroxylionen als Hämolytika. Wir erfuhren schon durch die vorher geschilderten Versuche von Jarisch, daß auch die Ionen des Wassers die Hämolyse beeinflussen. Säuren und Basen sind ja auch ganz besonders kolloidaktiv, sei es daß sie Suspensionskolloide zur Flockung bringen oder sie peptisieren, sei es, daß sie die Quellbarkeit der hydrophilen Kolloide beeinflussen und — meist im Zusammenhang damit — den Dissoziationszustand der Kolloidampho-

---

1) Takei, Biochem. Zeitschr. **123**, 104 (1921).

2) Ph. Eisenberg, Zentralbl. f. Bakteriol. I **69**, 173 (1913).

3) Siehe indessen auch Ege, Biochem. Zeitschr. **134**, 234 (1923)

lyte verändern. Das Wirksame sind dabei aber vornehmlich die *H*- und *OH*-Ionen. Dies geht sehr deutlich aus Versuchen von Führer und Neubauer[1]) über Hämolyse durch Säuren und Basen hervor, die in der folgenden Tabelle wiedergegeben sind. Darin stehen in der ersten Zahlenkolonne die hämolytischen Konzentrationen, d. h. diejenigen Molenbruchteile an Base oder Säure, welche physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt werden müssen, um Farbstoffaustritt bei Erythrocyten zu veranlassen; in der zweiten Kolonne stehen die dazu reziproken Werte, die molekularen Hämolysierfähigkeiten, in der dritten die molekularen Leitfähigkeiten für $v = 32$.

Hämolytikum	Mole pro 1 Liter (Basen) / „ „ 100 „ (Säuren)	Molekul. Hämolysierfähigkeit	μ_{32}
Kaliumhydroxyd	0·0075	133·0	210·0
Tetramethylammoniumhydaoxyd	0·0060	166·0	208·0
Piperidin	0·0082	122·0	41·0
Dimethylamin	0·013	76·9	31·0
Methylamin	0·016	62·5	27·0
Äthylamin	0·017	58·8	27·0
Propylamin	0.017	58·8	23·9
Trimethylamin	0·085	11·8	10·2
Piperazin	0·198	5·0	9.1
Ammoniak	0·235	4·3	6·3
Salzsäure	0·05	20·00	120·0
Ameisensäure	0·14	6·89	6·6
Essigsäure	0·37	2·70	2·1
Propionsäure	0·64	1·56	1·8
Buttersäure	0·81	1·23	1·8
Valeriansäure	0·81	1·23	1·9
Capronsäure	0·66	1·51	1·8

Man sieht, daß im ganzen die Hämolysierfähigkeit um so größer ist, je höher die Leitfähigkeit, d. h. die elektrolytische Dissoziation. Die Wirkung der stark dissoziierten Säuren und Basen ist aber doch deutlich verhältnismäßig klein gegen die der schwachen. Dies steht jedenfalls im Zusammenhang damit, daß, wie wir früher (S. 435 und 483, ferner S. 582) erfuhren, tierische und pflanzliche Zellen für die schwachen Elektrolyte durchlässiger sind, als für die starken, so daß die ersteren durch ihre *H*- und *OH*-Ionen alsbald auch mit dem Zellinnern in Reaktion treten können, während die letzteren zunächst auf das Hindernis der Plasmahaut stoßen, das erst durch Schädigung überwunden werden muß[2]).

[1]) Führer u. Neubauer, Arch. f. experim. Path. **56**, 333 (1907). Siehe auch Vandevelde, Biochem. Zeitschr. **5**, 358 (1905).

[2]) Siehe auch die Modellversuche mit künstlichen Lipoidmembranen S. 496.

Über die Art und Weise, wie die *H*- und *OH*-Ionen die Lyse herbeiführen können, belehren besonders Versuche von Jodlbauer und Haffner[1]), in denen die $H^{\cdot}$- und OH'-Wirkung mit der verschiedener anderer lysierender Agentien kombiniert wurde. Jodlbauer und Haffner suspendierten die Blutkörperchen zunächst in neutraler Phosphatlösung, der je nachdem Salzsäure oder Natronlauge zugesetzt war. Die Gemische wurden dann auf verschiedene Temperatur gebracht und der Beginn der Hämolyse festgestellt. Es ergibt sich, daß um den Neutralpunkt herum ein Resistenzmaximum gelegen ist, d. h. in diesem Reaktionsgebiet sind die höchsten Temperaturen erforderlich, um die Lyse zu erzeugen. Je mehr die Reaktion vom Neutralpunkt abweicht, bei um so tieferer Temperatur kommt die Auflösung zustande. Parallel mit der Auflösung, nur zeitlich später, kommt nun im Lysat eine Flockung zustande; sie wird auf der sauren Seite zuerst sichtbar bei $p_H = 3$, auf der alkalischen — freilich da erst bei höherer Temperatur — bei $p_H = 9 - 10$. Bei diesen beiden Reaktionsstufen liegen also die Flockungsoptima für zwei Kolloide oder Kolloidkomplexe, die in den Blutkörperchen enthalten sind, und zu diesen Maxima steigt die Flockung an, wenn man vom Neutralpunkt nach beiden Seiten ins saure und alkalische Gebiet hineingeht, gerade so wie die Lyse mehr und mehr zunimmt, je saurer oder alkalischer das Suspensionsmittel der Blutkörperchen wird. So gelangt man mit Jodlbauer und Haffner zu einer Auffassung von der Hämolyse, die zuerst von Michaelis und Takahashi[2]) geäußert wurde, nämlich daß die Hämolyse außerhalb des Neutralgebietes auf Flockung der Zellkolloide zurückzuführen sei[3]).

Ungefähr ebenso ist der Verlauf, wenn man die Einwirkung von Säure und Base statt durch Wärme durch Alkohol oder Urethan unterstützt (Haffner)[4]). Auch dabei findet man ein Resistenzmaximum der Blutkörperchen und ein Flockungsminimum der Lysate im Neutralpunkt, und zu dessen beiden Seiten steigt die Flockung wiederum bis zu Optima bei $p_H = 3$ und $p_H = 10$ an.

Diese kolloidchemische Ausdeutung der Hämolyse steht auch mit folgender Beobachtung von Jodlbauer und Haffner[5]) in Übereinstimmung: wenn man die

---

[1]) Jodlbauer u. Haffner, Pflügers Arch. **179**, 121 (1920).

[2]) Michaelis u. Takahashi, Biochem. Zeitschr. **29**, 439 (1910). Siehe ferner Kozawa (unter Höber), ebenda **60**, 146 (1914).

[3]) Siehe auch Haffner, Pflügers Arch. **196**, 15 (1922).

[4]) Haffner, Pflügers Arch. **179**, 140 (1920).

[5]) Jodlbauer u. Haffner, Pflügers Arch. **179**, 134 (1920).

gewaschenen Blutkörperchen in isotonischer *NaCl*- oder $CaCl_2$-Lösung suspendiert, die zur Festlegung einer bestimmten Wasserstoffzahl mit Puffergemischen aus Glykokoll und Salzsäure bzw. Natronlauge versetzt sind, — Phosphatpuffer sind wegen der Ausfällung des *Ca* auf der alkalischen Seite nicht anwendbar — so ergibt sich, daß zwischen 11·5 und 4·4 p_H die Hämolyse in Gegenwart von *Ca* rascher zustande kommt als in Gegenwart von *Na*; unterhalb von 4·4 p_H dreht sich dagegen das Verhältnis um, und *Na* begünstigt die Lyse mehr als *Ca*. Wir begegnen hier also wieder der Umdrehung einer Kationenfolge, wie in den vorher (S. 591) erörterten Versuchen, und daß es auch hier auf Ladungsänderung der Zellkolloide ankommt, dafür spricht, daß bei 4·4 p_H ein Flockungsoptimum im Lysat vorhanden ist, d. h. daß bei 4·4 p_H gewisse Zellkolloide ihren isoelektrischen Punkt haben, zu dessen beiden Seiten die Kolloide entgegengesetzte Ladung führen [1].

Haffner[2] hat ferner den hämolytischen Einfluß von $H^{\cdot}$ und OH' mit dem Einfluß der Hypotonie kombiniert. Während nun bei erhöhter Temperatur oder bei Gegenwart von Alkohol eine vom Neutralpunkt nach der alkalischen Seite abweichende Reaktion die Hämolyse begünstigt, weil dabei die Zellkolloide mehr und mehr ins Bereich der für die Flockung optimalen Reaktion (bei $p_H = 9{\cdot}5$) geraten, macht schwach alkalische Reaktion die Blutkörperchen gegen Hypotonie gerade umgekehrt deutlich resistenter bis zu einem Resistenzmaximum wiederum bei $p_H = 9{\cdot}5$. Dies Resistenzmaximum, das auch schon von Hamburger[3] und von Eisenberg[4] beobachtet worden ist, hängt aber offenbar damit zusammen, daß nach Hamburger (l. c.) und Girard[5] das Volumen der Blutkörperchen durch schwach alkalische Reaktionen verkleinert wird, ebenso wie es durch schwach saure Reaktion sich vergrößert. Im Zusammenhang dieser ganzen Erörterung wird man sich vorstellen, daß Hypotonie eine Quellung von hydrophilen Zellkolloiden verursacht, die in deren isoelektrischem Punkt von 9·5 p_H ein Minimum hat (S. 256), so daß die Gelkonsistenz maximal wird, während Wärme und Alkohol statt der Entquellung eine Flockung der dann mehr wie Suspensionskolloide reagierenden Zellbestandteile bewirken, so daß in dem gleichen isoelektrischen Punkt die Strukturzerstörung nun ihr Maximum erreicht.

Fassen wir die mitgeteilten Erfahrungen über die Hämolyse durch Elektrolyte zusammen, so zeigt sich, daß unzweifelhaft die Wechselwirkungen zwischen den Ionen und den Plasma-

---

[1] Siehe auch Gros, Arch. f. exper. Path. **62**, 1 (1910).

[2] Haffner, Pflügers Arch. **179**, 144 (1920).

[3] Hamburger, Arch. f. Physiol. 1898, 31.

[4] Eisenberg, Zentralbl. f. Bakteriol. I **69**, 173 (1913).

[5] Girard, Compt. rend. de l'Acad. **156**, 401 (1913).

kolloiden die Grundlage des Vorgangs bilden, indem teils Quellung und teils Flockung den Anstoß zu der Destruktion geben. Diese kolloidchemische Auffassung kann auch durch zahlreiche Beobachtungen über den lytischen Einfluß anderer Elektrolyte, als der bisher allein genannten Säuren, Basen, Alkali- und Erdalkalisalze, nämlich durch Beobachtungen über die Wirkung von Schwermetallsalzen und von organischen Kationen und Anionen, besonders Farbstoffionen, gegestützt werden[1], deren Kolloidaktivität früher (Kap. 5) besprochen wurde. Doch würde es zu weit führen, alle diese für das Thema der Giftwirkungen (ätzende, adstringierende, härtende, desinfizierende Wirkung) wichtigen Beobachtungen hier genauer darzulegen. —

Wir müssen hier nun auch noch einmal für eine genauere Analyse auf die Agglutination der Blutkörperchen zurückkommen, welche schon bei zwei Gelegenheiten (S. 241 und 275) erörtert wurde. Wir können dabei unmittelbar an das eben Erörterte anknüpfen. Denn wenn die Hämolyse unter anderm durch Flockung infolge von Entladung der die Blutkörperchen aufbauenden Kolloidpartikeln herbeigeführt werden kann, dann kann man dies sozusagen als eine „innere Agglutination“ auffassen, die der eigentlichen Agglutination der ganzen Zellen durch Entladung an die Seite zu stellen ist[2]. Die genauere Betrachtung der Agglutination erfordert aber zunächst ein tieferes Eindringen in die Natur der Zelladung als früher (Kap. 5).

Die elektrische Ladung der roten Blutkörperchen. Von dem Vorhandensein einer Ladung überzeugt man sich bei den Blutkörperchen leicht, wenn man durch die zwischen Objektträger und Deckglas befindliche Lösung, in der die Blutkörperchen suspendiert sind, einen elektrischen Strom hindurchleitet; man sieht dann die Blutkörperchen sich in Richtung zu dem einen Pol bewegen. Dies kann nun an sich zwei verschiedene Ursachen haben; erstens kann es sich um eine Kataphorese der relativ zur Lösung geladenen Teilchen handeln, zweitens um elektroosmotischen Transport der kapillaren Flüssigkeits-

---

[1] Siehe dazu L. Hirschfeld, Arch. f. Hyg. **63**, 237 (1907); Dunin-Borkowski und Szymanowski, Extr. des Bull. de l'Acad. de Cracovie 1909, 746 u. 1912, 175; Eisenberg, Zentralbl. f. Bakteriol. I, **69**, 173 (1913); Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914); Jodlbauer und Haffner, Pflügers Arch. **189**, 243 (1921); Bechhold, Biochem. Zeitschr. **109**, 226 (1920); Arb. Instit. f. exper. Ther. 1920, 27; Haffner, Pflügers Arch. **196**, 15 (1922); Meneghetti, Arch. di scienze biol. **2**, 285 (1921); Gegenbauer, Arch. f. Hyg. **90**, 23 (1921) u. a.

[2] Michaelis und Takahashi, l. c.; Kozawa, l. c.; Höber und Spaeth, Pflügers Arch. **159**, 433 (1914).

schicht durch Ladung der Lösung gegen das Glas; im zweiten Fall könnte die Ladung der Teilchen nur vorgetäuscht sein. Wir haben aber bereits erfahren (S. 187), daß man zwischen diesen zwei Möglichkeiten entscheiden kann, falls man das Mikroskop auf eine gewisse Tiefe der Schicht zwischen Deckglas und Objektträger einstellt, vor allem nicht die Zellen in unmittelbarer Nähe der oberen oder unteren Glaswand beobachtet. Bei den Blutkörperchen im speziellen sind die Beobachtungen, wenigstens was die Richtung der Kataphorese anlangt, im allgemeinen unzweideutig, weil sie infolge relativ rascher Sedimentierung die oberste Flüssigkeitsschicht am Deckglas rasch verlassen und in der untersten Schicht — vielleicht infolge einer gewissen Klebrigkeit — auch für gewöhnlich nicht von dem elektroosmotischen Strom mitgenommen werden. Die wahre Größe der kataphoretischen Bewegung als Maß der elektrischen Ladung[1]) kann allerdings, wie die Theorie (S. 187) lehrt, nur in ganz bestimmter Kammertiefe gemessen werden[2]).

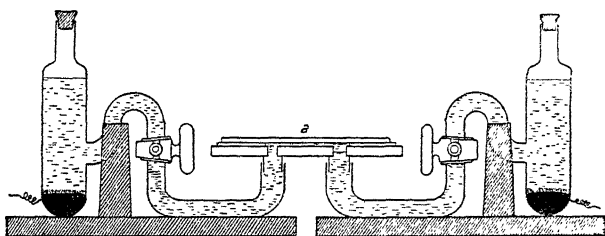



Abb. 87.

Recht geeignet zur Messung der Kataphorese von Blutkörperchen ist vorstehender schematisch in Abb. 87 dargestellter Apparat[3]). *a* ist ein doppelt durchbohrter Objektträger, der durch Rohrstutzen mit zwei Trägern verbunden werden kann, die in unpolisierbaren (Kalomel-)Elektroden endigen (siehe Abb. 17, S. 128). Die Stromzuführung durch unpolisierbare Elektroden ist deswegen von Vorteil, weil, wenn Säure oder Alkali sich an den Polen bilden würden, durch diese leicht Änderungen der Zelladungen herbeigeführt werden könnten. Durch aufgekittete Glasstreifen ist auf dem Objektträger eine Kammer gebildet, die durch ein aufgelegtes Deckglas, das allseitig mit Paraffin befestigt wird, fest verschlossen werden kann. Die angelegte Stromquelle kann infolgedessen keinesfalls die Flüssigkeit in der

---

1) Siehe die Gleichung der Geschwindigkeit S. 186.

2) Über solche Messungen an Bakterien siehe Putter, Zeitschr. für Immun. Forschung **32**, 538 (1921); ferner v. Szent-Györgyi, Biochem. Zeitschr. **113**, 29 (1921).

3) Höber, Pflügers Arch. **101**, 627 (1904).

Kammer als Ganzes in einer Richtung verschieben[1]. Die relative Größe der Ladung ist bei den Blutkörperchen in vielen Fällen in der Weise genügend zu beurteilen, daß man die Blutkörperchen in der Kammer in Lösungen mit steigender Konzentration eines Salzes mit dreiwertigem Kation, z. B. Lanthannitrat, suspendiert; die für gewöhnlich negative Ladung der Blutkörperchen wird dann durch Adsorption des $La^{\cdot\cdot\cdot}$ mehr und mehr neutralisiert; das Maß der ursprünglichen Zellladung ist diejenige $La^{\cdot\cdot\cdot}$-Konzentration, bei der die Kataphorese gerade aufgehoben wird[2]. Mit dieser Methode lassen sich, wie wir sehen werden, recht feine Unterschiede in der Ladung nachweisen[3].

Wenn wir nun erwägen, welche Momente die Ladung der Blutkörperchen bestimmen, so ergibt sich, daß mit der einfachen Parallelisierung mit der dispersen Phase eines Suspensionskolloids, so wie es früher (S. 241 und 275) geschah, viel zu wenig gesagt ist. Erstlich müssen wir darauf zurückgreifen, daß zahlreiche Untersuchungen über die Permeabilität der Blutkörperchen für anorganische Salze die Annahme nahelegten, daß die Blutkörperchenoberfläche für die Anionen permeabel, für die Kationen impermeabel sei (S. 443 ff.). Ist dies richtig, dann müssen in der Tat unter verschiedenen Verhältnissen die Bedingungen für das Auftreten einer Zellenladung erfüllt sein. Angenommen z. B., die Konzentration der Kationen und Anionen in einer Alkalisalzlösung, in der die Blutkörperchen suspendiert werden, überwiege über die Konzentration im Zellinnern, dann wird infolge der Tendenz, die Konzentrationsunterschiede durch Diffusion auszugleichen, ein kleiner Anionenüberschuß im Zellinnern zustandekommen, und die Zellen werden negative Ladung annehmen, wie es tatsächlich beobachtet wird. Wäre diese Diffusion aber der einzige Grund der negativen Ladung, dann müßten bei genereller Permeabilität für Anionen und Impermeabilität für Kationen die Blutkörperchen umgekehrt positive Ladung zeigen, sobald sie in einer reinen isotonischen Nichtleiterlösung suspendiert werden. Denn dann würden infolge des Anionenüberschusses innen einige Anionen herausdiffundieren und die

---

[1] Für eine andere Anordnung siehe Michaelis, Prakt. der physik. Chemie, Berlin 1921, S. 100.

[2] Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

[3] Man kann die Ladung der Blutkörperchen auch so messen, daß man mit einem Brei von ihnen den gebogenen Teil eines weiten U-Rohrs füllt, dessen Enden mit einer Stromquelle verbunden werden. Die Blutkörperchen bilden dann ein Diaphragma, durch dessen kapillare Spalten sich die Zwischenflüssigkeit elektroosmotisch hindurchbewegen kann. Je nach dem Gehalt an aktiven Ionen ist das Potential zwischen Blutkörperchen und Lösung verschieden groß. (Siehe dazu Coulter, Journ. of gen. physiol. **3**, 309 [1920]; Kosaka und Seki, Comm. of the Okayama Med. Soc. 1921, Nr. 372.)

elektrisch äquivalente Kationenmenge würde den Inhalt positiv laden. Dies trifft aber keineswegs zu; sondern in jedem Fall bewegen sich die Blutkörperchen zur Anode (Höber[1]). In diesem Verhalten könnte man nun entweder einen Beweis dafür erblicken, daß die Hypothese einer Anionenpermeabilität der Blutkörperchen doch falsch sei, und daß die ihr vor allem zugrunde liegenden Beobachtungen über die Austauschbarkeit der äußeren und der Binnenanionen anders gedeutet werden müßten, etwa so, wie Straub und K. Meier es tun, die sich die austauschbaren Anionen der Blutkörperchen in deren Oberfläche adsorbiert denken (S. 468); oder aber die Anionenpermeabilität könnte zwar vorhanden, ihr Einfluß auf die Ladung aber von anderen Ladungseinflüssen überdeckt sein, die negative Ladung könnte z. B. zur Hauptsache durch die negative Ladung der Plasmakolloide, wie Eiweiß und Lecithin, bestimmt sein. Für die zweite Annahme kann man etwa folgende Beobachtung anführen (Höber): Wenn man Blutkörperchen vom Menschen einmal in isotonischer Rohrzuckerlösung suspendiert, der, um die Leitfähigkeit zu erhöhen, 0·02 % *NaCl* zugesetzt ist, und ein zweites Mal in isotonischer *NaCl*-Lösung und dann in beide Gemische Kohlensäure einleitet, dann werden im ersten Fall die Blutkörperchen mit Leichtigkeit umgeladen, so daß sie im Potentialgefälle zur Kathode wandern, während sie im zweiten Fall die ursprünglich negative Lösung beibehalten. Dies könnte so gedeutet werden: die *H*-Ionen entladen die negativen Zellkolloide mehr oder weniger, und nun kommt der Einfluß der Anionenpermeabilität auf die Ladung reiner zum Vorschein; die anionenarme Außenlösung, die einen Zuwachs an Anionen aus dem Zellinnern erhält, bewirkt jetzt wirklich Positivierung der Blutkörperchen, die anionenreiche Außenlösung wirkt entgegengesetzt. Für diese Deutung spricht dann noch folgender Versuch: da der Inhalt von menschlichen Blutkörperchen mit einer 0·95 %igen, der der Froschblutkörperchen mit einer 0·65 %igen *NaCl*-Lösung isotonisch ist, so ist es wahrscheinlich, daß die Anionenkonzentration im Innern der ersteren größer ist als in dem der zweiten. Dann werden aber die ersteren auch einer größeren Außenkonzentration an *NaCl* bedürfen, um trotz CO_2-Zuleitung an ihrer negativen Ladung festhalten zu können, als die zweiten, und das ist tatsächlich der Fall. Während beide Sorten Blutkörperchen in 0·02 % *NaCl* mit Leichtigkeit durch CO_2 umgeladen werden können, verhalten sich die Froschblutkörperchen schon in etwa 0·3 %, die menschlichen erst in

[1]) Höber, l. c. und Pflügers **Arch. 102,** 196 (1904).

0·5 bis 0·7 % $NaCl$ neutral, und es bleiben die Froschblutkörperchen schon von 0·5 % $NaCl$ ab aufwärts dauernd anodisch, die menschlichen erst von etwa 0·8 % ab.

Natürlich sind diese Beobachtungen nur Anhaltspunkte und keine Beweise für die versuchte Erklärung. Denn die Verhältnisse liegen, wie wir noch sehen werden, ungemein kompliziert, und es sei gleich darauf hingewiesen, daß der eben beschriebene Kohlensäureversuch, wenigstens zum Teil, auch ganz anders erklärt werden kann. Wenn man Blutkörperchen in isotonischen Puffergemischen von verschiedener Wasserstoffzahl suspendiert, dann kann man es, ähnlich wie durch Steigerung der $La^{\cdots}$-Konzentration (S. 602), auch durch Steigerung von $[H^{\cdot}]$ erreichen, daß die Blutkörperchen isoelektrisch werden, sich also im Potentialgefälle nicht mehr bewegen (Kozawa[1]); dabei ist zu beachten, daß die Entladung erst allmählich zustandekommt, d. h. die Blutkörperchen, die nach kurzer Einwirkung der Pufferlösung noch negativ sind, können nach einiger Zeit isoelektrisch oder gar positiv sein. Es hat sich nun ergeben, daß der isoelektrische Punkt der Blutkörperchen nicht bloß von der $H^{\cdot}$-Konzentration des Puffergemisches abhängig ist, sondern auch von dem Gehalt an Neutralsalz. Haffner[2]) fand z. B. daß in Blutkörperchen-Suspensionen, die mit Azetatgemisch gepuffert sind, in Gegenwart von 0,025 % $NaCl$ der isoelektrische Punkt bei $p_H = 4{,}4$ gelegen ist, in Gegenwart von 0,25 % bei $p_H = 3{,}8$ und in 0,75 % bei $p_H = < 3{,}5$. Wenn also vorher angegeben wurde, daß Blutkörperchen durch Kohlensäure in $NaCl$-Lösung schwerer umzuladen sind, als in Rohrzuckerlösung, so sehen wir nun, daß das auch anders erklärt werden kann, als durch Heranziehung der Anionenpermeabilität, zumal da Haffner feststellte, daß die Stromata der Blutkörperchen sich ebenso verhalten wie diese selber[3]). Immerhin erfordert der angegebene Unterschied in der Umladbarkeit von Frosch- und menschlichen Blutkörperchen, der im Sinn der Anionenpermeabilitätserklärung liegt, besondere Beachtung.

Worauf beruht nun aber die Verschiebung des isoelektrischen Punktes der Blutkörperchen durch Kochsalz nach der sauren Seite? Wir sahen früher (S. 279), daß nach Michaelis und Rona auch der isoelektrische Punkt von Kolloiden durch Salze verschoben wird; dabei treiben die Anionen den isoelektrischen Punkt ins Saure,

---

[1]) Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

[2]) Haffner, Pflügers Arch. **196**, 15 (1922); siehe auch Runnström, Biochem. Zeitschr. **123**, 1 (1921).

[3]) Siehe auch Jarisch, Biochem. Zeitschr. **131**, 547 (1922).

die Kationen ins Alkalische, und um so mehr, je adsorbierbarer die Ionen sind. Kochsalz verschiebt den isoelektrischen Punkt nach der sauren Seite. Wir kommen demnach zu der Auffassung, die schon angedeutet wurde, daß für den Ladungszustand der Blutkörperchen außer ihrer Durchlässigkeit auch das elektrische Verhalten ihrer Kolloide, ihr Adsorptionspotential verantwortlich zu machen ist. Dafür werden wir auch noch weitere Anhaltspunkte gewinnen.

Hier soll nun aber zunächst noch die Notwendigkeit, auch die Ionenpermeabilität zu berücksichtigen, etwas eingehender diskutiert werden, und zwar vom Standpunkt der Donnanschen Theorie der Membrangleichgewichte. Wir haben früher (S. 216) erfahren, daß, wenn ein Kolloidampholyt mit kolloidem Anion durch eine Membran von einem gewöhnlichen Elektrolyten getrennt wird, die Diffusion zu einem eigenartigen Gleichgewicht führt, in dem die permeierenden Ionen nicht in gleicher, sondern in verschiedener Konzentration auf beiden Seiten der Membran vorhanden sind, und in dem das Konzentrationsverhältnis der Kationen gleich dem reziproken Konzentrationsverhältnis der Anionen ist. Hier sei nun noch hinzugefügt, daß das Gleiche auch für den Fall gilt, daß Elektrolyte mit nichtkolloiden Ionen voneinander getrennt sind, und Impermeabilität der Membran für irgendwelche der Ionen besteht. Donnan und Garner[1]) haben z. B. gezeigt, daß, wenn *KCl* und *LiCl* von einander durch Amylalkohol getrennt werden, die charakteristische Ionenverteilung der Donnangleichgewichte zustandekommt, weil Amylalkohol für *LiCl* durchlässig, für *KCl* undurchlässig ist. Donnangleichgewichte resultieren ferner auch dann, wenn sich zu beiden Seiten der Membran nicht permeierende Kationen oder nicht permeierende Anionen in verschiedener Konzentration befinden. Dies ist aber der Fall der Blutkörperchen. Denn wir gelangten ja zu der Auffassung, daß ihre Oberfläche durchlässig für die Anionen der Neutralsalze, also namentlich Cl' und HCO'_3, undurchlässig für die Kationen der Neutralsalze, also namentlich $K^{\cdot}$ im Innern und $Na^{\cdot}$ außerhalb der Blutkörperchen ist; durchlässig ist sie ferner für $H^{\cdot}$, da sie für CO_2 durchlässig ist, und undurchlässig für die kolloiden Ionen der Eiweißkörper, die sich innen und außen befinden. Ist diese Auffassung richtig, dann müssen erstens die permeierenden Kationen und Anionen so, wie es für das Donnangleichgewicht charakteristisch ist, in bestimmtem Konzentrationsverhältnis auf Blutkörperchen und Umgebung verteilt sein, und dies trifft nach den Messungen von E. J. War-

[1]) Donnan u. Garner, Journ. Chem. Soc. **115**, 1313 (1919).

burg[1]) für Cl' HCO_3' und $H^{\cdot}$ tatsächlich zu. Zweitens — und das ist hier das Wichtigere — muß, entsprechend der Ionenverteilung:

$$\frac{[Cl']_a}{[Cl']_i} = \frac{[H^{\cdot}]_i}{[H^{\cdot}]_a} = \cdots \quad \text{(S. 220)},$$

nach Donnan auch ein Membranpotential in der Oberfläche der Blutkörperchen liegen von der Größe:

$$\pi = 0{,}0001983\, T \log \frac{[Cl']_a}{[Cl']_i} = 0{,}0001983\, T \log \frac{[H^{\cdot}]_i}{[H^{\cdot}]_a} = \cdots$$

Aber auch wenn wir die Blutkörperchen nicht quasi als Säckchen mit impermeabler Hülle auffassen, sondern sie eher mit Klümpchen aus quellbarer Masse vergleichen, muß die Ionenverteilung und infolgedessen auch die Ladung sich nach den Donnanschen Regeln richten. Loeb[2]) hat folgenden Versuch gemacht: pulverisierte Gelatine wird in Säure quellen gelassen, dann werden die gequollenen Partikeln abfiltriert und geschmolzen. Darauf wird die Wasserstoffzahl in der geschmolzenen Gelatine und in dem Partikelfiltrat bestimmt. Variiert man nun die Säurekonzentration, so ergibt sich, daß die Unterschiede in den $H^{\cdot}$-Konzentrationen der Gelatine- und der wäßrigen Phase genau denen entsprechen, welche man, (nach S. 260) erhält, wenn man eine angesäuerte Gelatinelösung durch eine Kollodiummembran mit einer wäßrigen Lösung der Säure ins Gleichgewicht bringt. Man muß also annehmen, daß, wie die kolloiden Ionen der Gelatinelösung durch die Membran zurückgehalten werden, so in einer Gallerte die kolloiden Ionen sich gegenseitig fixieren.

Wenn wir so zu der Überzeugung gelangen, daß Donnanpotentiale an dem Entstehen der Zelladung beteiligt sind, so ist es doch sehr schwer, das Maß ihrer Bedeutung abzuwägen. Wir wollen uns etwa daran erinnern, daß das Donnanpotential der Gelatinegallerte gegen Säure durch Zusatz von Neutralsalz stark beeinflußt wird. Es wurde früher (S. 263) ein Versuch von Loeb beschrieben, in dem eine Gelatinechloridlösung von $p_H = 3{\cdot}5$ mit Zusätzen von $\frac{m}{4096} - \frac{m}{1}$ $NaCl$ durch eine Membran hindurch ins Gleichgewicht gebracht wurde mit einer Säurelösung, der die gleichen Mengen $NaCl$ zugefügt waren. Es zeigte sich, daß das Salz mit steigender Konzentration das Potential mehr und mehr verkleinert, indem das Übergewicht der H-Ionen außen mehr und mehr zurückgeht, bis es bei etwa $\frac{m}{4}$ $NaCl$ und einer äußeren und inneren Wasserstoffzahl von etwa $10^{-3{\cdot}3}$ gleich Null wird. Die Gelatine, deren isoelektrischer Punkt

[1]) E. J. Warburg, Biochem. Journ. **16**, 153 (1922). Siehe auch Coulter, Journ. of gen. physiol. **4**, 403 (1922).

[2]) J. Loeb, Journ. of gen. physiol. **4**, 351 (1921).

bei $p_H = 4{\cdot}7$ gelegen ist (S. 256), wird hier also in Gegenwart von Salz isoelektrisch bei $p_H = 3{\cdot}3$. Wir kommen damit zu einer neuen Erklärung der vorher (S. 604) angeführten Beobachtung von Haffner, daß die Blutkörperchen durch $H^{\cdot}$ um so schwerer umgeladen werden können, je mehr Kochsalz zu der suspendierenden Lösung zugesetzt wird; denn vorher hatten wir angenommen, daß die Verschiebung damit zusammenhängt, daß die Cl-Ionen an die Kolloide der Blutkörperchen adsorbiert werden. Im einen Fall würde also die Änderung eines Membranpotentials durch verschiedene Verteilung der Ionen auf eine Außen- und eine Innenphase, im andern Fall ein Adsorptionspotential das Wesentliche sein. Es fragt sich, welche Erklärung die richtige ist, oder ob die Erklärungen auf das Gleiche hinauslaufen. Letzteres scheint nicht der Fall zu sein, denn für das Donnanpotential ist (nach S. 262) die chemische Natur des Anions des wirksamen Salzes gleichgültig; es kommt nur auf seine Wertigkeit an; der Einfluß der Salze auf das mit dem isoelektrischen Punkt zusammenfallende Flockungsoptimum der Kolloide ist aber nach der Adsorbierbarkeit der Anionen verschieden[1]). Auch bei den Blutkörperchen scheint die Wirkung, wie wir Erfahrungen bei der Agglutination entnehmen können (S. 614), von Salz zu Salz eine andere zu sein.

Wenn wir nun bisher als Faktoren, von denen die Zelladung abhängt, im wesentlichen Donnan- und Adsorptionspotentiale zählten, d. h. erstens Potentiale, welche auf Unterschieden der Membrandiffusibilität der Ionen beruhen, und zweitens Potentiale, welche durch relative Anreicherung des einen Ions eines Elektrolyten an den Zellgrenzflächen zustandekommen, so ist schließlich auch noch das Mitspielen von Verteilungspotentialen in Erwägung zu ziehen, also Potentialen, welche von der verschiedenen Größe der Verteilungsquotienten der Ionen in bezug auf die beiden Phasen Zelle und wäßrige Lösung in der Umgebung der Zelle herrühren (S. 198). Die Abgrenzung dieser verschiedenen Potentiale gegeneinander ist allerdings nicht leicht; zu dem früher (Kapitel 5) darüber Gesagten sei hier vor allem noch hinzugefügt, daß zwar der bekannteste Typ des Donnanpotentials darauf basiert, daß die Membranporen zu eng sind, um das kolloide Ion eines Kolloidelektrolyten hindurchdiffundieren zu lassen, daß aber, wie (S. 605) erwähnt, ein Donnangleichgewicht sich auch einstellt, wenn $LiCl$ und KCl durch eine Membran aus Amylalkohol getrennt werden, wobei der Amylalkohol gewiß nicht als Ionensieb, sondern als auswählen-

[1]) Siehe bes. Michaelis u. v. Szent-Györgyi, Bioch. Ztschr. **103**, 178 (1920).

des Lösungsmittel fungiert. Auch die Verteilungspotentiale spielen fraglos eine Rolle bei der Entstehung der Zelladung; da dies aber bisher nur bei Geweben durch Strommessungen konstatiert wurde, nicht bei Einzelzellen, wie den Blutkörperchen, von denen hier die Rede ist, so soll die Erörterung bei anderer Gelegenheit (Kapitel 10) vorgenommen werden.

Agglutination und Änderung der Ladung der Blutkörperchen; die Sedimentierungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen in Eiweißlösungen. Wir kommen nun auf den Ausgangspunkt für die Untersuchung der Zelladung zurück, auf die Zellagglutination; wir werden finden, daß, soweit diese mit Ladungsänderungen in Zusammenhang zu bringen ist, die Änderungen in erster Linie durch Adsorption von geladenen Teilchen zustandekommen. Dies ist aber die Auffassung der Agglutination, die hier auch schon früher (S. 241 und 275) vertreten wurde. Die Agglutination der Blutkörperchen durch Elektrolyte ist im speziellen, wie wir fanden, vergleichbar mit der Flockung der hydrophylen Kolloide; in beiden Fällen sind Alkali- und Erdalkalisalze wenig oder gar nicht wirksam, Schwermetall- und Erdsalze flocken dagegen in gewissen Konzentrationen stark, um bei höheren Konzentrationen von neuem zu stabilisieren. Die Stabilisierung entspricht dann der Peptisation der Kolloide; die disperse Phase hat dabei die der ursprünglichen entgegengesetzte Ladung angenommen; elektronegative Eiweißkörper oder Blutkörperchen sind also positiv geworden [1]. Dies läßt sich besonders gut mit den neutral reagierenden, stark dissoziierten Salzen der seltenen Erden zeigen [2]. Diese eignen sich deshalb auch ebensowohl zur Bemessung der Agglutinabilität als zur Bemessung des Ladungszustandes der Blutkörperchen (S. 602).

Der Zusammenhang zwischen Agglutinabilität und Ladung ergibt sich mit besonderer Evidenz beim Studium der Sedimentierungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen in Eiweißlösungen. Fåhraeus [3]) hat die Beobachtung gemacht, daß die roten Blutkörperchen in Gravidblut und in dem Blut von Personen, die akut und infektiös erkrankt sind, mit erhöhter Geschwindigkeit sedimentieren; er hat sodann festgestellt [4], daß dies auf einer mehr oder weniger starken Verklumpung der Blutkörperchen beruht, die irgendwie mit einer Er-

[1] Siehe auch Haffner, Pflügers Arch. **196**, 15 (1922).

[2] Mines, Kolloidchem. Beihefte **3**, 191 (1912); Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

[3] Fåhraeus, Hygiea 1918.

[4] Fåhraeus, Acta med. scand. **55**, 1 (1921).

höhung des Gesamtglobulingehalts in den genannten Bluten zusammenhängt. Suspendiert man die Blutkörperchen statt in Plasma oder Serum in Fibrinogen-, Globulin- oder Albuminlösungen, so zeigt sich, daß Agglutination und Sedimentierung in Fibrinogen am raschesten, in Albumin am langsamsten vor sich gehen. Dies ist nun so zu erklären, daß, je größer die Agglutinabilität der Blutkörperchen in den verschiedenen Lösungen ist, um so geringer ihre Elektronegativität. Die molekularen Attraktionskräfte zwischen den Blutkörperchen überwiegen also um so mehr, je kleiner die elektrischen Abstoßungskräfte werden (S. 233). Die Ladungsänderung kann leicht mit der vorher (S. 602) angegebenen Lanthanmethode kataphoretisch festgestellt werden. Fåhraeus[1]) fand so z. B. bei menschlichen Citratbluten folgenden Zusammenhang zwischen Sedimentierung und Ladung:

Sedimentierungsgeschwindigkeit verschiedener Blute	*La*-Konzentration				
	$m/1500$	$m/1000$	$m/750$	$m/500$	$m/200$
Mann 2 mm/St.	−	−	−	+	+
Gravida 26 mm/St.	−	−	+	+	+
Gravida 45 mm/St.	−	+	+	+	+

Die Blutkörperchen des zweiten Gravidblutes werden also schon durch $\frac{m}{1000}$ *La* umgeladen, die des männlichen Blutes durch $\frac{m}{500}$. Den sehr verschieden entladenden Einfluß von Globulin und Albumin gibt folgender Versuch von Kanai[2]) wieder:

Suspendierende Lösung	Sedim.-Geschw.	*La*-Konzentration				
		$m/1250$	$m/1000$	$m/750$	$m/500$	$m/400$
Pseudoglobulin	51	±	+	++	++	++
gl. Tl. Pseudogl. u. Albumin	4	−	±	+	+	++
Albumin	1	−	−	±	+	+

Es gibt nun verschiedene Einflüsse auf die Eiweißlösungen, durch die man die Stabilität der in ihnen hergestellten Blutkörperchensuspension stören kann. So hat z. B. Fåhraeus bemerkt, daß, wenn man Blutserum einige Stunden auf eine Temperatur zwischen 26° und 42° erwärmt und dann bei Zimmertemperatur Blutkörperchen einträgt, die Sedimentierungsgeschwindigkeit verringert ist, und zwar um so mehr,

---

[1]) Fåhraeus (unter Höber) Biochem. Zeitschr. **89**, 355 (1918).

[2]) Kanai (unter Höber), Pflügers Arch. **197**, 583 (1922); s. auch Linzenmeier (unter Höber) ebenda **186**, 272 (1921) und **181**, 169 (1920), ferner Starlinger, Biochem. Zeitschr. **114**, 122 (1921) und **122**, 105 (1921).

je näher die Temperatur an 42° lag, daß diese Verzögerung aber nicht zustandekommt, wenn man das Serum während des Erwärmens schüttelt. Das Gleiche gilt nach Kanai für die Lösungen der verschiedenen Eiweißfraktionen des Blutplasmas. Ferner hat R. Mond[1]) festgestellt, daß man auch durch Bestrahlen mit ultraviolettem Licht die agglutinierende und sedimentierende Kraft der verschiedenen Eiweißlösungen verändern kann. In allen diesen Fällen wird die Ladung der in die Lösungen eingetragenen Blutkörperchen parallel geändert. Die folgende Tabelle gibt ein Beispiel:

Vorwärmung von 5·4% Pseudoglobulin bei	Sed.-Geschw.	Umladepunkt für *La*
22°	35	*m*/1000
42° ohne Schütteln	18	*m*/500
42° mit Schütteln	36	*m*/1000

Dieser Zusammenhang ist nun folgendermaßen zu erklären[2]): die Eiweißkörper bilden als oberflächenaktive Stoffe (S. 176ff.) eine Adsorptionshülle um die Blutkörperchen, und die so entstandenen Blutkörperchen-Eiweißkomplexe sind Träger einer elektrischen Ladung, deren Größe von der Größe der Dissoziierbarkeit der jeweils anhaftenden Eiweißkörper abhängt. Nun liegt der isoelektrische Punkt für Albumin bei $p_H = 4·7$, für Globulin bei $p_H = 5·4$ (S. 265) und für Fibrinogen wahrscheinlich noch näher am Neutralpunkt, also noch näher der Reaktion der Blutflüssigkeit; es kann deshalb angenommen werden, daß die von Albumin umhüllten Blutkörperchen infolge der relativ stärksten Dissoziation die relativ stärkste negative Ladung führen werden, die mit Fibrinogen umhüllten die relativ schwächste, und die negative Ladung der Eibrinogenblutkörperchen kann infolgedessen so gering sein, daß sie bereits unterhalb des für die Flockung kritischen Potentials (S. 227) gelegen ist.

Es kommt aber wohl noch ein zweites Moment neben dem der Dissoziierbarkeit der Eiweißkörper für die Erklärung mit hinzu, das zum Teil mit dem ersten zusammenhängt. Nämlich Fibrinogenlösungen sind relativ instabil, sie haben stets die Tendenz, mehr oder weniger auszuflocken; Albuminlösungen sind relativ stabil, sie flocken nicht einmal im isoelektrischen Punkt aus; Globulinlösungen nehmen eine Mittelstellung ein. Ein Ausdruck dieser verschiedenen Neigung zur Aggregatbildung ist auch die Viskosität der Lösungen. Schon Fåhraeus machte auf die auffällige Tatsache aufmerksam, daß — gerade umge-

---

1) R. Mond, Pflügers Arch. **197**, 574 (1922), auch **196**, 540 (1922).

2) Siehe dazu R. Höber u. R. Mond, Klin. Wochenschr. 1922 Nr. 49.

kehrt als man erwarten sollte — diejenige Eiweißlösung, die die größte agglutinierende Kraft hat, die Fibrinogenlösung, am viskösesten ist. Die Viskosität weist aber, wie besonders aus den Untersuchungen von Hatschek, W. R. Hess und J. Loeb hervorgeht (S. 247), auf das Vorhandensein submikroskopischer Aggregate hin, die weiterhin beim Stehen der Lösung sich zu größeren Flocken zusammenlagern können, und — was hier für uns von Bedeutung ist — beim Haften an der Oberfläche der Blutkörperchen offenbar diese mit in die Flockung hineinbeziehen[1]).

Diese Theorie gibt wahrscheinlich auch eine Erklärung für die vorher beschriebene merkwürdige Veränderung der Sedimentierungsgeschwindigkeit nach Erwärmen und Schütteln der Eiweißlösungen. Jedenfalls wurde von Kanai (l. c.) festgestellt, daß die Globulinlösungen, deren sedimentierende Kraft durch Erwärmen geschwächt ist, eine verminderte Viskosität haben, während bei gleichzeitigem Schütteln die Viskosität unverändert bleibt.

Eine Konsequenz dieser Theorie ist auch folgende Reihe von Feststellungen: wenn man Blutkörperchen wiederholt wäscht, um sie von ihrer Eiweißhülle zu befreien, so nimmt ihre Elektronegativität stark zu, so daß sie sich nur mehr mit großen Konzentrationen *La* entladen lassen (Linzenmeier)[2]). Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß nun das in der Oberfläche der Blutkörperchen enthaltene Lecithin für ihre Ladung mehr zur Geltung kommt. Der isoelektrische Punkt des Lecithins liegt nämlich erheblich weiter im Sauren als der der Bluteiweißkörper, erst jenseits $p_H = 3$[3]), durch Zusatz von Eiweiß zu einer Lecithinemulsion kann man das Flockungsmaximum aber leicht ins Alkalischere verschieben[4]). Mond (l. c.) fand z. B., daß, während das Flockungsoptimum einer Lecithinemulsion bei $p_H = 2{\cdot}3$ lag, ein relativ kleiner Zusatz von Albumin genügte, um das Flockungsoptimum in dessen isoelektrischen Punkt $p_H = 4{\cdot}7$ zu verlagern, und daß Globulin den isoelektrischen Punkt entsprechend bis nach $p_H = 5{\cdot}3$ verschob. Das Eiweiß umhüllt die Lecithinteilchen also so vollständig, daß seine eigenen elektrischen Eigenschaften vollkommen maskiert werden. Dies lehrt die folgende Tabelle:

---

[1]) Siehe hierzu auch Sachs und v. Oettingen, Münch. med. Wochenschr. 12 (1921), v. Oettingen, Biochem. Zeitschr. **118**, 67 (1921).

[2]) Linzenmeier, l. c., ferner Heesch (unter Höber), Pflügers Arch. **190**, 198 (1921); siehe auch S. 197.

[3]) Feinschmidt, Biochem. Zeitschr. **38**, 244 (1912).

[4]) Siehe Heesch, l. c., Jarisch, Biochem. Zeitschr. **131**, 547 (1922).

	Veränderung der Lecithinflockung durch Albumin und Globulin bei $p_H =$							
	5·9	5·3	4·7	4·1	3·5	2·9	2·3	1·7
ohne Eiweißzusatz	+	+	+	+	+	++	+++ ++	+++ +
mit etwas Albumin	+	+	+++ +	+	+	+	—	—
„ „ Globulin	+++	+++ ++	+++ +	++	++	++	+	+

Genau so verhalten sich nun Blutkörperchen. Nach den Untersuchungen von Ley[1]) agglutinieren sorgfältig gewaschene Blutkörperchen in sauren Puffergemischen erst in der Gegend von $p_H = 3$; man kann sie aber durch Umhüllen mit verschiedenen Eiweißkörpern entladen, so daß sie nun leichter durch $H^{\cdot}$ agglutiniert werden, nämlich ungefähr in dem isoelektrischen Punkt der betreffenden Eiweißkörper; Fibrinogen-Blutkörperchen flocken also bei der geringsten, Globulin-Blutkörperchen bei größerer und Albumin-Blutkörperchen bei der größten $H^{\cdot}$-Konzentration.

Wir kommen nach all dem zu dem Schluß, daß die Adsorption von Ionen, speziell die Adsorption von Eiweißionen bei der Entstehung der Grenzflächenpotentiale der Blutkörperchen eine ausschlaggebende Rolle spielt. Es erscheint daher fraglich, ob thermodynamische Potentiale (S. 200), wie die vorher (S. 602 u. S. 607) angeführten, in diesem Fall überhaupt wesentliche Faktoren sind.

Außer den Eiweißkörpern steigern aber auch noch andere hydrophile Kolloide die Sedimentierung der Blutkörperchen, wie Gelatine, Gummi, Agar nach Linzenmeier[2]), Lipoide nach Brinkman und Wastl[3]). Inwieweit diese Beobachtungen in den Rahmen der Adsorptionstheorie der Agglutination und Sedimentierung hineinpassen, bleibt noch zu untersuchen[4]).

Die elektrische Ladung der Blutkörperchen verschiedener Tiere. Im Anschluß an diese Versuche einer Analyse der Zelladung wollen wir nun noch Beobachtungen erörtern, nach denen die elektrische Ladung der Blutkörperchen von Tierart zu Tierart charakteristisch verschieden ist. Kozawa[5])

---

1) Ley (unter Höber), Pflügers Arch. **197**, 599 (1922); siehe auch Coulter, Journ. of gen. physiol. **4**, 403 (1922).

2) Linzenmeier (unter Höber), Pflügers Arch. **181**, 169 (1920).

3) Brinkman und Wastl, Biochem. Zeitschr. **124**, 25 (1921); siehe auch Kürten, Pflügers Arch. **185**, 248 (1920) und Abderhalden, ebenda **193**, 236 (1922).

4) Nach Starlinger (Biochem. Zeitschr. **122**, 105, 1921) steigern Gelatine, Gummi und Agar die Instabilität der Fibrinogenlösungen, so daß deren Fällbarkeit mit Kochsalz erhöht wird. Siehe ferner Berczeller u. Wastl, ebd. **140**, 368 (1923).

5) Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

fand nämlich bei der Untersuchung der Blutkörperchen, die in isotonischen Phosphatpuffergemischen suspendiert waren, in dem vorher (S. 601) beschriebenen Kataphoreseapparat, daß die Blutkörperchen des Kaninchens am leichtesten, d.h. durch die kleinste Konzentration von *H*-Ionen umgeladen werden, die Blutkörperchen von Rind und Schwein am schwersten. Es ergab sich die Reihenfolge: Kaninchen > Meerschweinchen > Pferd, Katze, Mensch > Hund > Ziege > Hammel > Rind, Schwein. Fast die gleiche Reihenfolge fand er bei Suspension der Blutkörperchen in 0,95 % $NaCl$ mit verschieden großen Zusätzen von Lanthannitrat. Man kann aber auch noch auf einem ganz anderen Wege zu ungefähr der gleichen Anordnung der Tierarten nach der Ladungsgröße ihrer Blutkörperchen gelangen. Landsteiner[1]) maß den isoelektrischen Punkt der verschiedenen durch Wärmehämolyse gewonnenen Blutkörperchenstromata dadurch, daß er sie in Essigsäureazetatpuffer eintrug und die maximale Flockbarkeit der Stromata feststellte. So fand er, mit den am leichtesten flockbaren angefangen, die Reihenfolge: Kaninchen > Meerschweinchen > Katze > Pferd > Mensch > Hammel, Ziege > Rind. Eine Flockung der Zellkolloide durch Entladung bewirkt aber offenbar Hämolyse, wie die vorher (S. 598) angeführten Versuche über Hämolyse durch Säuren und Basen lehrten. Diese Schlußfolgerung können wir jetzt durch die weitere Feststellung von Kozawa stützen, daß auch die Säurehämolyse der verschiedenen Blutkörperchen in einer ungefähr ihrer Umladbarkeit entsprechenden Abstufung eintritt, nämlich in der Reihenfolge: Meerschweinchen > Kaninchen, Katze > Hund, Ziege > Mensch, Rind, Pferd, Hammel > Schwein. Auf abermals anderem Wege maßen sodann H. Straub und Kl. Meier[2]) die Blutkörperchenladung, nämlich durch Feststellung der $H^{\cdot}$-Konzentration, bei welcher in der Suspension der verschiedenen Blutkörperchen in $NaCl$-Lösung der charakteristische plötzliche Anstieg der CO_2-Kapazität zustande kommt, der früher (S. 467) beschrieben wurde und von Straub und Kl. Meier als Ausdruck der Entladung der Plasmahautkolloide gedeutet wird. Sie fanden ebenfalls ungefähr die gleiche Reihenfolge der Tierarten, nämlich: Meerschweinchen < Pferd, Mensch < Hund, Ziege, Hammel < Schwein < Kaninchen < Rind; nur die Stellung des Kaninchens ist dabei von der in den anderen angeführten Reihen stark abweichend. Außerdem ist aber sehr auffallend, daß die Reihe von Straub und Meier zu den übrigen invers verläuft; denn der Knick in der CO_2-Kapazitätskurve für die Blutkörperchen vom Meerschweinchen ist bei der höchsten, für die Blutkörperchen vom Rind bei der niedrigsten $H^{\cdot}$-Konzentration gelegen.

Unter noch anderen Bedingungen sind aber auch ganz von den genannten abweichende Abstufungen gefunden, so von Hirschfeld[3]) auf Grund von Versuchen über Agglutination und Sedimentierung der verschiedenen Tierblutkörperchen in den verschiedenen Sera und von Kosaka und Seki[4]) bei Beobachtungen über die Geschwindigkeit des kataphoretischen Transports der in $NaCl$-Lösung suspendierten Blutkörperchen.

Die Erscheinungen bedürfen also weiterer Analyse. Für die Unterschiede zwischen den einzelnen Tierarten sind nach dem Gesagten wohl die Verschiedenheiten in der Zusammensetzung der Adsorptionshülle in Betracht zu ziehen, die von den

---

[1]) Landsteiner, Biochem. Zeitschr. **50,** 176 (1913).

[2]) H. Straub und Kl. Meier, ebenda **134,** 606 (1923).

[3]) L. Hirschfeld, Arch. f. Hyg. **63,** 237 (1907). Siehe auch Abderhalden l. c.

[4]) Kosaka und Seki, Comm. Okayama Med. Soc. 1921.

Eiweißkörpern des Plasmas um die Blutkörperchen herum gebildet wird, ferner die Verschiedenheiten in den Konzentrationen der Binnenelektrolyte der Blutkörperchen (S. 592); denn wenn wir berücksichtigen, daß die Blutkörperchenoberfläche für die Kationen der Salze in beiderlei Richtung undurchlässig ist (S. 443ff.), so müssen Unterschiede der Kationenkonzentrationen auch Unterschiede im Donnanpotential zur Folge haben; außerdem kann den Plasmahautkolloiden durch verschieden starke Adsorption von Ionen eine verschiedene Ladung erteilt werden.

Einfluß von Alkali- und Erdalkalisalzen auf die Agglutination der roten Blutkörperchen in Nichtleiterlösungen. Von besonderem physiologischen Interesse sind noch einige Erfahrungen über den Einfluß von Alkali- und Erdalkalisalzen auf die Agglutination der roten Blutkörperchen. Diese Salze vermögen allerdings, wie wir S. 275 erfahren haben, an sich selbst in konzentrierter Lösung nicht zu agglutinieren; aber sie können bei einer eigenartigen Form von Agglutination eine Hemmungswirkung ausüben, nämlich bei der Agglutination in isotonischen Nichtleiterlösungen. Es ist bekannt, daß, wenn man Blutkörperchen mehrmals mit reinen Lösungen von Rohrzucker, Traubenzucker, Mannit oder dergleichen wäscht, sie schließlich agglutinieren. Nach Rohony[1]) und Radsma[2]) ist Mitbedingung das gleichzeitige Vorhandensein einer schwach sauren Reaktion, wie sie entweder von einer leichten Zersetzung des Zuckers oder von Kohlensäure herrühren kann. Nach Coulter[3]) wird in einer Rohrzuckerlösung schon durch Absorption der Luftkohlensäure eine Reaktion von $p_H = 4{\cdot}75$ hergestellt, bei der die Blutkörperchen isoelektrisch werden. Ein leichter Überschuß von $H^{\cdot}$ lädt dann die Blutkörperchen so weit positiv auf, daß die Agglutination rückgängig gemacht wird. Radsma[4]) hat nun gefunden, daß auch Zusatz kleiner Mengen der Neutralsalze die Agglutination wieder aufhebt; dabei wirken die Anionen desagglutinierend etwa in der Reihenfolge: Zitrat $< SO_4 <$ Azetat $< Cl < Br$, $NO_3 < J < SCN$, die Kationen in der Reihenfolge: $K < Na < Li < Ca < Ba$. Es stellt sich also das für die Theorie wichtige Ergebnis heraus, daß die Ionen sich so anordnen, wie wir es bei ihrer Wirkung auf die hydrophilen Kolloide oft bemerkt haben (Kap. 5). Ganz analog verhalten sich nach Haffner[5]) die Blutkörperchenstromata. Verwandt mit dieser desagglutinierenden Wirkung

---

[1]) Rohony, Kolloidchem. Beihefte **8**, 337 (1916).

[2]) Radsma, Arch. néerland. de physiol. **3**, 365 (1919).

[3]) Coulter, Journ. of gen. physiol. **3**, 309 (1921).

[4]) Radsma, Biochem. Zeitschr. **89**, 211 (1918), ferner Raue, Arch. f. experim. Pathol. **93**, 150 (1922).

[5]) Haffner, Pflügers Arch. **196**, 15 (1922).

kleiner Neutralsalzmengen auf die elektrolytfreien Agglutinate ist wohl auch der hemmende Einfluß, den nach Fåhraeus[1]) Kochsalzzusatz zu Gravidblut oder einem anderen instabilen Blut auf Agglutination und Sedimentieruug der Blutkörperchen ausübt[2]).

Die Erklärung für diese Reaktion ist jedenfalls in den Zustandsänderungen der den Blutkörperchen anhaftenden oder sie aufbauenden Eiweißkörper, insbesondere wohl der Globuline zu suchen[3]). Diese sind in Abwesenheit von Salzen unlöslich; ihre Lösungen nehmen um so mehr den Charakter von Suspensionskolloid-Solen an, je ärmer an Salz sie sind; und je suspensionskolloider sie sich verhalten, um so empfindlicher werden sie gegen so aktive Ionen wie $H^{\cdot}$. In Gegenwart von Neutralsalzen wird dagegen der hydrophile Charakter vorherrschend, der eine stärkere Affinität zum Lösungsmittel, also eine erhöhte Löslichkeit bedeutet. Selbst bei einem so typischen Suspensionskolloid, wie hitzedenaturiertem Eiweiß, wird die Flockung bei der dafür günstigsten Wasserstoffzahl durch manche Salze, z. B. durch die Alkalichloride, gehemmt (Michaelis und Rona)[4]). Es kommt freilich noch ein zweites hinzu, das ist die öfter (S. 604 und S. 607) erwähnte Verschiebung des Flockungsoptimums für H-Ionen nach der sauren Seite, die ebenfalls nach Michaelis und Rona durch die Alkalisalze bewirkt wird (S. 279), und zwar in der lyotropen Reihe ansteigend von *Cl* zu *SCN*. Außer dem Verhalten der Globuline hat man vielleicht noch ein anderes bisher nicht näher analysiertes Phänomen hier mit heranzuziehen, nämlich die schon vor langer Zeit von Pauli und Rona[5]) bemerkte Begünstigung der Gelatineerstarrung durch Glyzerin, Traubenzucker und Rohrzucker und die analoge von Samec[6]) angegebene Hemmung der Stärkequellung.

Daß diese verschiedenen Kolloidreaktionen für die uns beschäftigende Agglutination von Bedeutung sind, erkennt man vielleicht am besten an dem Verhalten der Blutkörperchenstromata, die sozusagen ein Mittelding zwischen den intakten Zellen einer Blutkörperchensuspension und der dispersen Phase eines Sols bilden[7]). Die Stromata

---

[1]) Fåhraeus, Acta med. scand. **55**, 1 (1921).

[2]) Siehe auch Berczeller und Stanker, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **3**, 133 (1917); de Haan, Biochem. Zeitschr. **86**, 298 (1918).

[3]) Siehe dazu besonders Haffner, Pflügers Arch. **196**, 15 (1922).

[4]) Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **94**, 225 (1919).

[5]) Pauli und Rona, Hofmeisters Beiträge **2**, 1 (1902).

[6]) Samec, Kolloidchem. Beihefte **3** (1912).

Haffner l. c.; Jarisch, Biochem. Zeitschr. **131**, 547 (1922).

fallen aus lysiertem Blut in ihrem isoelektrischen Punkt um so leichter aus, je elektrolytärmer das Lysat ist; die Gegenwart von reichlich Kochsalz verhindert sogar das Ausflocken ganz. Dabei erkennt man unter dem Mikroskop, daß die Verarmung an Salz die Substanz der Stromata verdichtet, so daß sie gut sichtbar werden, während sie durch Kochsalzzusatz infolge von Auflockerung zum Verschwinden gebracht werden können. Daß der Salzzusatz außerdem den isoelektrischen Punkt der Stromata (kataphoretisch gemessen) ins Saure verschiebt (von $p_H = 4{\cdot}7$ bei 0·025 % *NaCl* bis $p_H = 3{\cdot}2$ bei 0·75 % *NaCl*) wurde bereits (S. 604) erwähnt[1].

Die Agglutination in Rohrzucker- und anderen Nichtleiterlösungen beruht danach zum Teil auf der Änderung der elektrischen Ladung, aber wohl mehr noch auf der Aufprägung eines mehr suspensionskolloiden Charakters, die mit einer Verdichtung oder Gelatinierung des Protoplasten einhergeht[2].

Zu dieser Auffassung passen auch recht gut einige weitere Wirkungen von Nichtleiterlösungen, die zum Teil schon lange bekannt sind. So bildet Waschen der Blutkörperchen mit Rohrzuckerlösung ein Mittel, um ihre Resistenz gegen Hypotonie[3] sowie gegen Narkotika und Saponin[4] zu erhöhen[5]. Ein Analogon dazu ist wohl die von E. Küster bemerkte eigentümliche „Verhärtung" der pflanzlichen Plasmahaut durch Rohrzucker, die früher (S. 387) beschrieben wurde. Diese Verhärtung wird hinwiederum, wie sich gut denken läßt, eine Verminderung der Permeabilität zur Folge haben können. In der Tat können wir in diesem Zusammenhang noch einmal auf den „Salzeffekt" von J. Loeb zurückkommen (S. 479, auch S. 542), der sich darin äußerte, daß in Abwesenheit von Salz, d. h. in destilliertem Wasser oder in Nichtleiterlösung, die Befruchtungsmembran von Fischeiern schwerer durchlässig wird. Es gibt aber auch ähnlich zu deutende Beobachtungen bei den Blutkörperchen. So verläuft nach H. Rhode[6] die hämolytische Wirkung

---

1) Siehe auch Runnström, Biochem. Zeitschr. **123,** 1 (1921); Jarisch, ebenda **131,** 552 (1922).

2) Siehe dazu Handovsky, Pflügers Arch. **195,** 253 (1922).

3) Bang, Biochem. Zeitschr. **16,** 255 (1909); Snapper, ebenda **43,** 266 (1912); siehe ferner H. Rhode, ebd. **131,** 560 (1922); Haffner, Pflüg. Arch. **196,** 15 (1922).

4) Miculicich, Zentralbl. f. Physiol. **24,** 523 (1910).

5) Dem naheliegenden Einwand, die Hypotonieresistenz sei auf den Elektrolytaustritt zurückzuführen, der nach Gürber (Habilitationsschrift Würzburg 1904) beim Waschen mit Rohrzuckerlösung zustande kommt und dem Austritt von Hämoglobin vorangeht, begegnet Haffner (Pflügers Arch. **196,** 15 [1922] mit dem Nachweis, daß, während *NaCl*-gewaschene Blutkörperchen bei demselben Hypotoniegrad vollständig hämolysieren, mag die Hypotonie durch *NaCl* oder durch Rohrzucker bewirkt sein, mit Rohrzucker vorbehandelte Blutkörperchen nicht nur bei noch niedrigerem osmotischem Außendruck hämolysieren, sondern bei Hypotonie durch Rohrzucker deutlich schwerer als bei Hypotonie durch *NaCl.*

6) H. Rhode l. c.

von Ammon- und Alkaloidsalzen, die nach Grijns und Hedin auf ihrer Fähigkeit beruht, im Gegensatz zu anderen Salzen in die Blutkörperchen einzudringen (S. 444), nach Rohrzuckerwaschung erheblich langsamer als nach Kochsalzwaschung. Ein noch klarerer Hinweis auf eine Abdichtung der Oberfläche ist anscheinend die Feststellung von Memmesheimer und mir[1]), daß der Übertritt von Farbbasen, wie Rhodamin *B* oder Methylviolett, die an sich mit Leichtigkeit in die Blutkörperchen eindringen (S. 514 ff.), durch Waschung mit isotonischer Rohrzucker- oder Glykokolllösung erheblich verzögert werden kann, sowie die entsprechende Feststellung von Hiruma[2]), für den Übertritt der Ammon- und Alkaloidsalze. Ein Verteilungsversuch mit Ammonsulfat verlief z. B. folgendermaßen:

	% $(NH_4)_2SO_4$ in der Lösung	% $(NH_4)_2SO_4$ in den Blutkörp.	$\frac{(NH_4)_2SO_4 \text{ (Blutk.)}}{(NH_4)_2SO_4 \text{ (Lösg.)}}$
Ringer	0·215	0·081	0·38
„	0·207	0·106	0·51
Rohrzuckerlösung + 1/10 Ringer	0·219	0·031	0·14
„ „	0·223	0·016	0·07

Aber daß bei diesen Verteilungsversuchen eine Permeabilitätsverminderung nicht das allein Entscheidende sein kann, das folgt aus der Beobachtung, daß die Säurefarbstoffe sich im allgemeinen gerade umgekehrt verhalten wie die basischen Farbstoffe oder, genereller ausgedrückt, zur Aufnahme befähigte Anionen umgekehrt wie zur Aufnahme befähigte Kationen. Denn nach Tanaka[3]) gehen Säurefarbstoffe, nach Hiruma Rhodanid und Salizylat leichter aus Rohrzuckerlösung auf die Blutkörperchen über als aus *NaCl*-Lösung[4]). Dies ist wohl so aufzufassen, daß die Verschiebung der elektrischen Ladung der Blutkörperchenkolloide in negativer Richtung, die, wie erwähnt, durch Kochsalz bewirkt wird, die Adsorption von Kationen begünstigt, die von Anionen schwächt.

Das Verhalten von Leukozyten in Salz- und Eiweißlösungen. Die weißen Blutkörperchen verhalten sich in mancher Hinsicht ähnlich wie die roten. Als Kriterium der Salzeinwirkung ist hier vor allem die Phagozytose verwendet worden. Hamburger und de Haan[5]) prüften, wie bei Leukozyten aus Pferdeblut die Aufnahme von Kohleteilchen durch die Halogensalze des Natriums beeinflußt wird; als Maßstab wählten sie den Prozentgehalt an Leukozyten, an denen nach einer gewissen Zeit eine Beladung mit Kohle festzustellen ist. Sie fanden, daß *Br* im Verhältnis zu *Cl* wenig, *J* dagegen stark hemmend wirkt. Nach entsprechenden Messungen von Radsma[6]) betreffs des Einflusses der Alkaliionen wirkt der Ersatz von *Na* durch *K* oder

1) Höber und Memmesheimer, Pflügers Arch. **198**, 564 (1923).
2) Hiruma (unter Höber), Pflügers Arch. **200**, 497 (1923).
3) Noch nicht veröffentlichte Versuche.
4) Siehe auch Siebeck, Arch. f. exper. Pathol. **85**, 214 (1919).
5) Hamburger und de Haan, Biochem. Zeitschr. **24**, 304 (1910).
6) Radsma, Arch. néerl. de physiol. **4**, 197 (1920).

Rb kaum nachteilig; dagegen schädigt *Cs* und noch mehr *Li* die Aufnahme der Kohlepartikeln. Die Ionenanordnungen scheinen also den lyotropen Reihenfolgen zu entsprechen, wie wir das auch bei dem Studium der Lyse der roten Blutkörperchen feststellten (S. 588 ff.), nur daß, nach dem Maß der Schädigung beurteilt, die Kationenreihe bei den Leukozyten umgekehrt lautet (siehe dazu S. 594). Auf die Wirkung der Erdalkalien, die nur in Gegenwart von Kochsalz untersucht wurden, kommen wir später bei der Erörterung der Wirkungen von Elektrolytgemischen zu sprechen.

Untersucht man die Leukozyten zur Analyse der Wirkungen ihres natürlichen Milieus auch in den Lösungen der mit Kochsalz isotonisch gemachten verschiedenen Bluteiweißkörper, so findet man auch da ähnliche Verhältnisse wie bei den roten Blutkörperchen. (Höber und Kanai)[1]). Nämlich in den verschiedenen Eiweißlösungen werden die Leukozyten verschieden stark agglutiniert, wiederum durch Fibrinogen am meisten, weniger durch Pseudoglobulin und noch weniger durch Albumin, und dem entspricht wiederum auch die Größe des negativen Potentials, das nach kataphoretischen Messungen die Leukozyten in den verschiedenen Lösungen führen. Nur in der Hinsicht weichen die weißen von den roten Blutkörperchen ab, daß diese, mit Kochsalzlösung gewaschen und darin suspendiert, viel stärker negativ geladen sind, als in den Eiweißlösungen, während bei den weißen Blutkörperchen das Potential in Kochsalzlösung gerade umgekehrt am kleinsten, häufig fast Null ist, und in Übereinstimmung damit findet man, daß, wie die roten Blutkörperchen in Kochsalzlösung am schwächsten, so die weißen Blutkörperchen am stärksten agglutinieren und sedimentieren. Das Verhalten der Leukozyten in den Eiweißlösungen haben wir natürlich abermals auf ihre adsorptive Umhüllung und auf die verschiedene Dissoziation der Eiweißkörper zu beziehen.

Aber nicht bloß die Agglutination der Leukozyten untereinander, sondern auch ihre Agglutination mit Kohleteilchen wird von den Eiweißkörpern in dem verschieden starken Maß gefördert, von Fibrinogen am meisten, von Albumin am wenigsten. Das heißt aber nichts anderes, als daß die Größe der Phagozytose von der Zusammensetzung der Blutflüssigkeit in bezug auf ihre Eiweißkörper mit beherrscht wird. Denn die Kohleteilchen, die bei einem Phagozytoseversuch, nachdem sie zusammen mit Pferdeblutleukozyten eine Zeitlang bei Körpertemperatur aufgeschwemmt waren, im mikrosko-

[1]) Höber und Kanai, Klin. Wochenschr. 1923, S. 209; Kanai, Pflügers Arch. **198**, 401 (1923).

pischen Bild in das Innere der Zellen aufgenommen zu sein scheinen, haften zweifellos zum Teil den Zellen nur oberflächlich an, so daß man zu der Vorstellung gelangt, daß der eigentlichen Phagozytose eine Agglutination mit dem zu phagozytierenden Substrat vorangeht. Adsorbierbarkeit der Eiweißkörper, Stabilität ihrer Dispersion, elektrische Ladung der Zellen und der zu phagozytierenden Partikeln wären danach also wesentliche physikalisch-chemische Faktoren der Phagozytose. Man kann auf diese Weise auch begreifen, daß die Vermehrung der Globulinfraktion bei infektiös-entzündlichen Erkrankungen, für deren Verlauf gerade auf die Größe der Phagozytose so viel ankommt, eine sehr zweckmäßige Reaktion des Organismus darstellt; man wird auch dazu neigen, in der die Phagozytose fördernden Wirkung der Globuline wenigstens einen Teil der Wirkung zu erblicken, die bisher besonderen Substanzen, den Opsoninen oder Tropinen von A. E. Wright und Neufeld, zugeschrieben wurde.

Wirkungen der Salze auf Pflanzenzellen. Auch die Wirkungen der Salze auf Pflanzenzellen sind mit denen auf die roten Blutkörperchen vergleichbar. Wir haben bereits früher (S. 424 ff.) erfahren, daß die Pflanzenzellen durch reine Salzlösungen geschädigt werden, so daß ihre Permeabilität abnorm wird. Nach den Ergebnissen von Osterhout[1]), Fitting[2]), Tröndle[3]), Kahho[4]) u. a., die auf der Anwendung verschiedener früher geschilderter Methoden beruhen, steigt die Permeabilität in den Lösungen der Alkalisalze, und schließlich kommt es zu Zytolyse, die sich bei Zellen, deren Saftraum gefärbt ist, in Exosmose des Farbstoffs besonders deutlich äußert; in den Lösungen der Erdalkalisalze, aber auch in verdünnten Lösungen der Salze anderer zweiwertiger (*Co*, *Mn*, *Fe*, *Ni*, *Zn*, *Cd*, *Sn*), ferner auch drei- und vierwertiger Kationen (*Ce*, *Y*, *La*, *Th*) nimmt die Permeabilität ab, wenigstens anfänglich, um danach freilich, und zwar irreversibel zu steigen. (Osterhout)[5]). Für die Alkali- und Erdalkalisalze konstruiert Tröndle auf Grund seiner Turgormessungen folgende Ionenwirkungsreihen: $Ca < Sr < Ba < Mg < Li < Na < K < Rb$ und $SO_4 < Cl < Br, NO_3, J$. Die Ionen ordnen sich also wieder in die lyotropen Reihen; *Mg* nimmt eine Mittelstellung zwischen Alkali- und den übrigen Erd-

[1]) Osterhout, Science **35,** 112 (1912).

[2]) Fitting, Jahrb. f. wissensch. Bot. **56,** 1 (1915) u. **57,** 553 (1917).

[3]) Tröndle, Arch. des sciences phys. et nat. **45,** 38 (1918).

[4]) Kahho, Biochem. Zeitschr. **123,** 284 (1921).

[5]) Osterhout, Bot. Gaz. **59,** 317 u. 464 (1915); ferner Brooks, Amer. Journ. of Botany **9,** 483 (1916), Botan. Gaz. **64,** 306 (1917).

alkaliionen ein, wie das auch seiner physikochemischen und chemischen Mittelstellung entspricht. Namentlich die mit Farbstoffexosmose endende Permeabilitätssteigerung erinnert an die Hämolyse, bei der ebenfalls dem Farbstoffaustritt die Exosmose anderer, leichter diffusibler Stoffe vorausgeht. (Stewart)[1]. — Ähnlich lautet auch die Anionen-

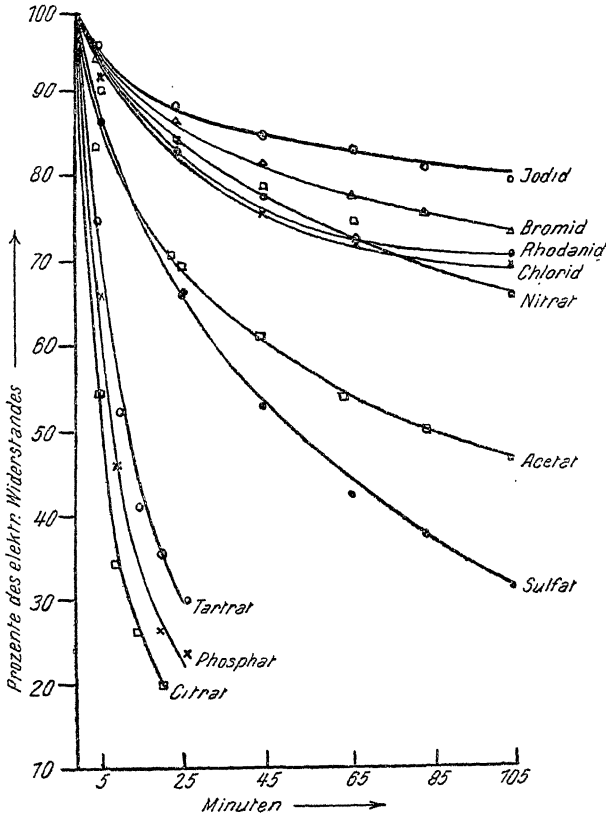



Abb. 88.
Prozentische Abnahme des elektrischen Widerstandes von Laminaria in Natriumsalzlösungen von gleicher Leitfähigkeit, bezogen auf den Widerstand im Meerwasser.

reihe, die Raber[2]) mit der Leitfähigkeitsmethode von Osterhout (S. 430) bei Versuchen an Laminaria feststellte; doch nimmt gerade umgekehrt wie in den Versuchen von Fitting, Tröndle und Kahho bei dieser Meerespflanze die Permeabilität vom Jodid über Bromid und Chlorid zum Sulfat nicht ab, sondern zu, wie die Abb. 88 lehrt.

Die Verminderung der natürlichen Permeabilität durch die mehr-

---

[1]) Stewart, Journ. of physiol. **26**, 470 (1901).

[2]) Raber, Journ. of gen. physiol. **2**, 535 (1920).

wertigen Kationen ist außer mit der plasmolytischen Methode auch direkt optisch gemessen worden. So stellte Szücs[1]) fest, daß in Gegenwart von etwas $Al^{\cdots}$ Chinin langsamer in Spirogyren eintritt, was sich in einer Verzögerung der Bildung von Gerbsäureniederschlägen im Zellsaft äußert; ebenso ließ sich mit Schwefelwasserstoff als Reagenz feststellen, daß der Eintritt von Kupfersulfat durch $Al^{\cdots}$ verlangsamt wird; ferner wird die Anfärbung mit Methylviolett gehemmt. Diesen Verzögerungen entspricht auch eine Abschwächung der Giftwirkung; das Chinin wirkt weniger koagulierend, das Kupfersalz vernichtet langsamer die geotropische Reaktion. Szücs verglich ferner bei Spirogyren die Einwirkung verschiedenwertiger Kationen auf die Färbung mit Methylviolett und fand, daß sie weitaus am langsamsten bei Gegenwart von $Al^{\cdots}$ zustande kommt, schneller in $Ca^{\cdot\cdot}$- und noch schneller in $K^{\cdot}$-Lösungen[2]). In einem Versuch von Szücs wurde z. B. bei verschiedenen Salzkonzentrationen die gleiche Farbstärke nach folgenden Zeiten erreicht:

KNO_3		$Ca(NO_3)_2$		$Al(NO_3)_3$	
0 -norm.	2′ 0″	0 -norm.	0′ 50″	0 -norm.	0′ 50″
0·001 „	3′ 0″	0·001 „	2′ 15″	0·0005 „	8′ 0″
0·01 „	5′ 0″	0·01 „	6′ 30″	0·0025 „	12′ 30″
0·08 „	8′ 15″	0·04 „	8′ 30″	0·01 „	19′ 0″
		0·09 „	9′ 0″		

Die Alteration durch reine Salzlösungen äußert sich bei den Pflanzenzellen ferner in Wachstumstörungen, wie zuerst Benecke[3]) für Spirogyra, Osterhout[4]) für Algen, Equisetaceen, Lebermoose, Gramineen u. a. feststellte[5]). Die Störungen äußern sich vor allem an den Wurzeln, die in die Lösungen hineinwachsen; sie bleiben in den Lösungen der Alkalien und des *Mg* kurz und schmächtig, bilden keine Wurzelhaare, verfärben sich bald und sterben dann ab, während sie in den Lösungen eines Kalksalzes schön weiß bleiben und reichlich feine Wurzelhaare bilden; dem *Ca* in seinem Einfluß auf die Wurzel-

1) Szücs, Sitzungsber. Wiener Akad. **119**, I, Juli 1910; Jahrb. f. wissensch. Bot. **52**, 85 (1912).

2) Siehe auch v. Eisler und v. Portheim, Biochem. Zeitschr. **21**, 59 (1909); Weevers, Rec. Trav. bot. néerland. **11**, 312 (1914).

3) Benecke, Ber. d. deutsch. bot. Ges. **25**, 322 (1907).

4) Osterhout, Journ. of biol. chem. **1**, 363 (1905), Bot. Gaz. **42**, 127 (1906), **44**, 259 (1907), **45**, 45 (1908), **54**, 532 (1912), Jahrb. f. wissensch. Bot. **40**, 121 (1908).

5) Siehe dazu Abb. 91 u. 92, S. 653; siehe ferner Hansteen Cranner, Jahrb. f. wiss. Bot. **47**, 289 (1910) u. **53**, 536 (1914); Maschhaupt, Versl. v. Landbouwkundige ondersoek. Nr. 19 (1916).

haarbildung sind nach Wiechmann[1]) einigermaßen vergleichbar: *Sr*, *Ba*, *Co*, *Mn* und *Ni*.

Eine Wachstumsänderung ist auch der Chemotropismus von Keimwurzeln, der von Porodko[2]) so untersucht wurde, daß er den Wurzeln kleine mit den Salzlösungen getränkte Papierstückchen anlegte. In niedriger Konzentration wirken dann die Alkalisalze positiv, in höherer negativ chemotropisch, und die Wirkungsstärke der Ionen stuft sich für den positiven Einfluß ab in der Reihenfolge: Tartrat > Citrat > SO_4 > Azetat > Cl > NO_3 > I > SCN und Rb > Cs > K > Li > Na, also etwa in der lyotropen Reihe; für den negativen lauten die Reihen ungefähr umgekehrt. Ganz vorwiegend negativ chemotropisch wirken die Erdalkaliionen und zwar in der Reihenfolge: Mg > Ca, Sr. Ba.

Auch der Stoffwechsel kann durch Salz beeinflußt werden. Boas[3]) untersuchte die Intensität der Hefegärung bei Zusatz äquimolarer Salzlösungen und fand, daß sie ansteigt entsprechend den Reihen: $Li < Na < NH_4 < K$, $Mg < Ca < Ba$ und $SCN < J < NO_3 < Cl < SO_4$[4]).

Was nun die Theorie dieser Salzwirkungen bei Pflanzenzellen anlangt, so legt die Gültigkeit der lyotropen Reihen nahe, die Wirkungen auf Reaktionen mit den hydrophilen Kolloide zu beziehen. In dieser Ansicht werden wir später durch das Studium der kombinierten Salzwirkungen noch bestärkt werden. Aber auch für den Einfluß der reinen Salze existieren starke Argumente zugunsten dieser Auffassung namentlich in Beobachtungen von Hansteen Cranner (l. c.). Die Schädigung der Wurzelentwicklung beruht nämlich auf einer sichtlichen starken schleimigen Verquellung der Zellwände, besonders in den Streckungszonen, die zu ihrer Auflösung führt; der Verquellung der Zellwände folgt dann eine Desorganisation der Zellkörper nach. Dieser Vorgang beruht darauf, daß unter dem Einfluß der Alkali- und der *Mg*-Salze Pektinstoffe, Lipoide und Phytosterine aus der Zellwand herausgelaugt werden, die, an sich quellbar, in Gegenwart der genannten Salze noch stärker quellen, während sie in der Lösung von *Ca*-Salzen, die, wie wir sahen, keine destruktive Wirkung ausüben, im Gegenteil entquellen[5]).

Für die Kolloidtheorie der Salzwirkungen sprechen auch einige

---

[1]) Wiechmann (unter Höber), Pflügers Arch. **182**, 74 (1920).

[2]) Porodko, Ber. d. deutsch. bot. Ges. **32**, 25 (1914).

[3]) Boas, Biochem. Zeitschr. **117**, 166 (1921).

[4]) Über die kombinierte Wirkung von Salzen mit Cyankali und mit Saponin s. Krehan, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **1**, 189 (1914) und Boas, l. c.

[5]) Siehe hierzu auch Hansteen Cranner, Meldinger fra Norges Landbrukshoiskola 1922, ferner S. 682.

Versuche von Fluri[1]) und Szücs[2]) über die physiologische Wirkung von Salzen seltener Erden. Diese sind ja einerseits durch die hohe Wertigkeit ihrer Kationen besonders kolloidaktiv, andrerseits sind sie durch die relative Reversiblität ihrer Wirkung vor den Schwermetallsalzen für physiologische Versuche ausgezeichnet. Fluri hat nun festgestellt, daß durch kleine Mengen von Aluminium-, Yttrium- und Lanthansalzen die Plasmolysierbarkeit, z. B. von Spirogyrafäden, durch hypertonische Zucker- oder Salzlösungen aufgehoben werden kann, daß aber nach Auswaschen der Erden die Plasmolysierfähigkeit zurückkehrt. Nach den Untersuchungen von Szücs über die Wirkung von Aluminiumchlorid beruht dies auf einer Erstarrung des ganzen Protoplasten, der von dem Aluminiumsalz durchsetzt wird. Diese Erstarrung äußert sich, außer in der mangelnden Plasmolysierbarkeit, sehr auffällig darin, daß der Zellinhalt, namentlich die Chloroplasten in der Zentrifuge nicht mehr aus ihrer Lage geschleudert werden. Es lassen sich nun verschiedene Momente dafür anführen, daß diese Erstarrung als Kolloidphänomen aufzufassen ist: Erstens wird bei nicht zu geringen Aluminiumdosen das anfänglich starre Protoplasma nach einiger Zeit wieder flüssig, während bei kleinen Dosen auch nach langer Zeit die Starre sich nicht löst, bei großen Dosen die Erstarrung kaum zustande kommt. Dies erinnert an die Peptisation von Gelen im Überschuß des Fällungsmittels, die für die Wirkung von Schwermetallionen auf Kolloide bekannt, für Lanthanionen von Kozawa[3]) gezeigt wurde. Auch die Starrelösung des Protoplasmas ist nach Szücs ein reversibler Vorgang; denn wäscht man nach starker Dosierung das Aluminiumsalz aus, so folgt dem flüssigen Zustand erst die Starre, und dann kommt weiterhin abermals Verflüssigung zustande. Zweitens spricht für die Auffassung als Kolloidvorgang, daß gewisse Nichtleiter die Erstarrung des Protoplasmas ähnlich hemmen, wie sie nach Pauli und Rona[4]) die Elektrolytflockung in Gelatine hemmen. So läßt sich durch Harnstoff, auch durch Glyzerin, vielleicht auch durch Rohrzucker die Aluminiumwirkung aufheben, und damit hängt wohl auch zusammen, daß die Aluminiumstarre bei manchen besonders stark zuckerhaltigen Pflanzenzellen nicht vorkommt.

Über einige Einflüsse von Säuren und Laugen auf Pflanzenzellen sind schon bei anderer Gelegenheit (S. 434ff. und S. 581) Angaben gemacht worden.

---

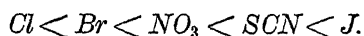
[1]) Fluri, Flora **99**, 81 (1908). [2]) Szücs, Jahrb. f. wiss. Bot. **52**, 269 (1913).

[3]) Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60**, 146 (1914).

[4]) Pauli und Rona, Hofmeisters Beiträge **2**, 1 (1902).

Wirkung von Salzen, Säuren und Basen auf die Oberfläche von Wassertieren. Bei den Wassertieren lassen sich Untersuchungen über den Einfluß der Alkali- und Erdalkalisalze ebenso bequem ausführen wie bei den Blutkörperchen, weil sie wie diese schon von Natur von einer wäßrigen Lösung umspült sind. Die Kriterien einer Wirkung sind natürlich weit mannigfaltiger. Beginnen wir mit Untersuchungen an Zellen, bei denen die Wirkung an einem der Hämolyse ähnlichen, eine Permeabilitätssteigerung andeutenden Vorgang erkannt werden kann. Solche Zellen sind z. B. die pigmentierten Eier des Seeigels Arbacia. Bei ihnen zeigte Lillie[1], daß sie, aus Meerwasser in eine isotonische Lösung von $NaCl$ oder KCl übertragen, ihr Pigment alsbald durch die Oberfläche nach außen treten lassen wie die Blutkörperchen das Hämoglobin, in der Na-Lösung rascher als in der K-Lösung. Variiert man das Anion, so findet man, daß das Pigment mit ansteigender Geschwindigkeit austritt in der Reihenfolge: $Cl < Br < NO_3 < SCN, J$; es prägt sich also wieder die lyotrope Reihe in dem Vorgang aus.

Der Pigmentverlust ist aber nicht die einzige Störung, die die Eier in den reinen Salzlösungen erleiden; denn wenn sie ins Meerwasser zurückversetzt und befruchtet werden, so verläuft die Entwicklung mehr oder weniger abnorm. Wichtiger ist, daß, wenn man die unbefruchteten Eier nur für kurze Zeit in der isotonischen Lösung eines Na- oder K-Salzes beläßt und dann in Meerwasser bringt, nach Lillie eine parthenogenetische Entwicklung beginnt; die optimalen Expositionszeiten ebenso wie die Effekte variieren dabei von Salz zu Salz. Am stärksten und zugleich nach der kürzesten Zeit entwicklungserregend wirken die Jodide, die Chloride dagegen haben selbst nach langdauernder Beeinflussung der Eier nur geringen Effekt, in summa ordnen sich die Anionen in die Reihe:

$$Cl < Br < NO_3 < SCN < J.$$

Im Gegensatz zu den Alkalisalzen rufen die Erdalkalisalze einschließlich des Mg keine Parthenogenese hervor[2]. Auch in den Parthenogenesen erblickt Lillie die Folgen von Permeabilitätssteigerungen. Für diese Annahme kann man die zahlreichen Erfahrungen über diejenigen Mittel anführen, mit denen sonst noch die parthenogenetische Entwicklung von Eiern eingeleitet werden kann. Vor allem durch die be-

---

[1] Lillie, Amer. Journ. of physiol. **26**, 106 (1910), auch Journ. of Morphology **22**, 695 (1911).

[2] R. S. Lillie, Amer. Journ. of physiol. **26**, 126 (1910).

wunderungswürdigen Untersuchungen von J. Loeb[1]) kennen wir ja eine große Zahl solcher Mittel, und fast alle sind so beschaffen, daß man ihre Wirkung als eine Permeabilitätssteigerung auffassen kann. So sind zum ersten Anreiz zur Furchung vor allem geeignet sämtliche typischen Cytolytika (S. 497ff., bes. S. 500), nämlich die Narkotika, wie Chloroform, Benzol, Toluol, Amylen, Äther u. a., die Seifen und gallensauren Salze, Saponin, Solanin, freie Fettsäuren und artfremde Sera, Mittel, von denen wir erfahren haben, daß sie die Lipoide der Plasmahaut, z. T. auch deren Eiweißkörper angreifen; ferner eignen sich schwache Laugen. Die Wirkung all dieser Stoffe auf die Eier ist freilich insofern keine ganz einfache, als sie auch die Bildung einer typischen Befruchtungsmembran nach dem Rücktransport in reines Meerwasser hervorrufen, und deren Entstehung ist noch nicht genügend aufgeklärt. Immerhin ist der rein zytolysierende Einfluß, den wir als einen Angriff auf die Plasmahaut aufgefaßt haben, auch vorhanden; denn wenn die Eier den genannten Mitteln zu lange exponiert werden, dann verfallen sie einer echten Zytolyse.

Lillie führt auch noch weitere Gründe für die Ansicht an[2]), daß es sich bei der zur Teilung anregenden Wirkung der Alkalisalze auf die unbefruchteten Eier um eine Erhöhung der Durchlässigkeit handelt. Er erinnert z. B. an die Beobachtung von Lyon[3]), daß die Eier während der Furchung in einem bestimmten Rhythmus bald mehr und bald weniger empfindlich gegen Cyankalium sind, und daß die erhöhte Giftempfindlichkeit mit dem Zeitpunkt einer neuen Teilung koinzidiert; ferner hebt er hervor, daß nach den Untersuchungen von J. H. Hyde[4]) die Ableitung mit unpolarisierbaren Elektroden von der Keimscheibe und dem Gegenpol eines Funduluseies ergibt, daß mit der Teilung eine Negativität der Keimscheibe einsetzt, welche, wie wir später (Kap. 10) sehen werden, vielleicht auf eine erhöhte Ionendurchlässigkeit zu beziehen ist. Ferner sind auch die früher (S. 534) erwähnten Experimente von McClendon und Newton Harvey hier noch einmal zu erwähnen, nach denen die Permeabilität der Seeigeleier für Elektrolyte unmittelbar nach der Befruchtung anscheinend vergrößert ist. —

Den pigmentierten Arbacia-Eiern sind die gelb pigmentierten Larven einer Meeresannelide Arenicola vergleichbar. Auch bei ihnen beobachtete Lillie[5]) den Pigmentaustritt in den reinen isotonischen Alkalisalzlösungen, der gemäß der Kationenreihe: $Li < Na < K < NH_4$ zunimmt. Doch da die Salze momentan heftige krampfhafte Muskelzuckungen auslösen, welche die Tiere etwa

[1]) Zusammengefaßt in J. Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. Berlin 1909. Artificial Parthenogenesis and Fertilization. Chicago 1913.

[2]) Siehe auch R. S. Lillie, Biol. Bulletin **17**, 188 (1909).

[3]) Lyon, Americ. Journ. of physiol. **7**, 56 (1902).

[4]) J. H. Hyde, Americ. Journ. of physiol. **11**, 52 (1904).

[5]) Lillie, Amer. Journ. of physiol. **24**, 14 (1909).

auf die Hälfte ihrer ursprünglichen Länge verkürzen, wobei anscheinend Leibesinhalt austritt, die Tiere auch bald zugrunde gehen, so sind die Ergebnisse bezüglich der Durchlässigkeitsänderung nicht eindeutig. Von den Erdalkalisalzen lösen auch $CaCl_2$, $SrCl_2$ und $BaCl_2$ heftige Kontraktion und Pigmentaustritt aus, während $MgCl_2$ beides nicht bewirkt.

Um Permeabilitätsänderungen handelt es sich auch bei den von J. Loeb[1]) studierten Wirkungen von Alkalisalzen auf ausgewachsene Fische. Sehr geeignet für solche Versuche ist ein kleiner Knochenfisch, Fundulus heteroclitus, weil er die Eigenschaft hat, unabhängig vom osmotischen Druck seiner Umgebung sowohl in reinem Wasser als auch in Meerwasser leben zu können, wobei der osmotische Druck seiner Körpersäfte immer angenähert den gleichen Wert behält. Versetzt man ihn nun in eine reine *Na*- oder *K*-Salzlösung, so erkrankt er und stirbt, sobald die Salzkonzentration in seiner Umgebung ein gewisses, ziemlich niedriges, für jedes Salz charakteristisches Maß übersteigt. Die Schädigung betrifft wahrscheinlich in erster Linie die Kiemen, deren Epithel die normale Impermeabilität einbüßt, so daß der Fisch im Gefolge davon erstickt. Die Permeabilitätssteigerung betrifft aber außerdem die ganze Oberfläche, und so kommt es, daß die Körpersäfte nun mit der Umgebung in Diffusionsaustausch treten können, und daß sich dadurch ihr bis dahin konstanter osmotischer Druck bei genügender Versuchsdauer deutlich dem osmotischen Druck der Umgebung angleicht. Die folgende Tabelle gibt z. B. einen Versuch wieder, in dem reine Na_2SO_4-Lösungen von verschiedener Konzentration mit entsprechend verschieden verdünntem Meerwasser auf ihren Einfluß hin verglichen wurden. Die Konzentration der $m/50$-Na_2SO_4-Lösung ist dabei zu klein, um eine deutliche Giftwirkung auszuüben; dagegen liegen die $m/20$- und $m/4$-Lösungen oberhalb der Giftigkeitsschwelle, die erstere ist hypotonisch zu den Säften der Fische, die zweite hypertonisch. Dementsprechend sinkt in Versuch 2 der Innendruck (gemessen durch die Gefrierpunktserniedrigung $\varDelta$), in Versuch 3 steigt er:

1. 5 Tage in $m/50$ Na_2SO_4	Innendruck $\varDelta = 0{\cdot}815°$	
6 » » $m/50$ Meerwasser	» $\varDelta = 0{\cdot}815°$	
2. 48 Stunden in $m/20$ Na_2SO_4	Innendruck: $\varDelta = 0{\cdot}765°$	↓
50 » » $m/20$ Meerwasser	» $\varDelta = 0{\cdot}855°$	
3. $2^1/_2$ Stunden in $m/4$ Na_2SO_4	Innendruck: $\varDelta = 0{\cdot}930°$	↑
$2^1/_2$ » » $m/4$ Meerwasser	» $\varDelta = 0{\cdot}820°$	

Auch der von Loeb als Salzeffekt bezeichnete Einfluß auf die Durchlässigkeit der Eimembran von befruchteten Funduluseiern (siehe

[1]) J. Loeb, Journ. of biol. chem. **21**, 223 (1915).

S. 480) ist in diesem Zusammenhang noch einmal zu erwähnen. Die Vergiftung der mit reinem Wasser oder mit einer Nichtleiterlösung vorbehandelten Eier durch *KCl* bzw. ihre Entgiftung wird durch Zusatz von *Na*-Salzen in der Anionenfolge $Cl, NO_3 < Br <$ Acetat $< SO_4 <$ Zitrat, $Fe(CN)_6$, durch Zusatz von Chloriden in der Kationenfolge $La < Ca < Li < Na$ begünstigt [1]). Ein Versuch hatte z. B. folgenden Verlauf:

	Prozentsatz von Eiern mit schlagendem Herzen nach 6-stünd. Einwirkung von *m*/8 *KCl* und 24-stünd. Vorbehandlung mit											
	m/1	*m*/2	*m*/4	*m*/8	*m*/10	*m*/32	*m*/64	*m*/128	*m*/256	*m*/512	*m*/1024	Wasser
NaCl	0	0	0	16	100	100	100	100	100	100	100	100
NaBr	0	0	5	0	84	100	100	100	100	100	100	100
Na-Azetat	—	0	0	30	80	100	100	100	100	100	100	100
Na_2SO_4	—	0	0	0	74	90	100	100	100	100	100	100
Na-Zitrat	—	—	—	—	—	—	—	82	93	90	100	100

Schließlich ist noch eine Reihe von Versuchen an Protozoen anzuführen, bei denen der Salzeffekt abermals als Folge von Kolloidzustandsänderungen anzusehen ist. Spek [2]) fand bei Übertragen von Paramaecien in Lösungen neutraler Alkalisalze einen zum Teil sehr ausgesprochenen Einfluß auf die Teilungsgeschwindigkeit, verbunden mit einer Volumänderung der Zellen, in welcher er je nachdem den Ausdruck einer Quellung oder einer Schrumpfung der Zellkolloide erblickt. Die einzelnen weiter gezüchteten Paramaecienstämme verhielten sich nicht ganz gleichmäßig, aber im allgemeinen war unter der Wirkung von *LiCl* und *LiBr* sowie von *KSCN* eine starke Vermehrung der Zellteilungen mit Schwellung des Körpers, bei Einwirkung von Na_2SO_4 und $CaCl_2$ eine Verlangsamung der Teilungen zu konstatieren, während *NaCl* und *KCl* eine mittlere Stellung einnehmen und relativ indifferent sind. Folgende Tabelle zeigt z. B. den Gegensatz zwischen *KSCN* und $CaCl_2$.

	Individuenzahl nach Wirkungszeit von	
	2 Tagen	3 Tagen
Normal	65	859
0·012 m $CaCl_2$	33	139
Normal	31	169
0·015 m *KSCN*	40	1000

[1]) J. Loeb, Journ. of biol. chem. **27**, 353 u. 363 (1916), Journ. of gen. physiol. **5**, 231 (1922).

[2]) Spek, Kolloidchem. Beihefte **12**, 1 (1920); Biolog. Zentralbl. **39**, 23 (1919).

Spek verweist darauf, daß $Ca^{\cdot\cdot}$ im Verhältnis zu den Alkalien vielfach entquellend wirkt, und daß SCN' häufig am fördernden, SO_4'' am hemmenden Ende der Anionenquellungsreihe zu finden ist.

Über den Einfluß, den reine anorganische Salze auf den Dispersitätszustand des Protoplasmas im Innern der Rhizopode Actinosphaerium Eichhorni ausüben, wurde schon an anderer Stelle (S. 478) berichtet.

Was sodann den Einfluß von Säuren auf die Wassertiere anlangt, so ist es selbstverständlich, daß sie im allgemeinen giftig wirken, und man wird dies in erster Linie auf die abdissoziierten H-Ionen beziehen. Ein Vergleich anorganischer und organischer Säuren lehrt aber, daß auch noch andere Faktoren in Betracht kommen; denn die organischen Säuren wirken, wie namentlich aus den Untersuchungen von Barratt[1]) an Paramaecien, von Newton Harvey[2]) an Zellen von Holothurien und von Collett[3]) an verschiedenen Infusorienarten hervorgeht, im allgemeinen stärker, als ihrer Dissoziation entspricht. Vergleicht man äquinormale Lösungen miteinander, so ergibt sich zwar anscheinend ein Zusammenhang zwischen $H^{\cdot}$-Konzentration und Giftigkeit; denn zu den schnellst schädigenden gehören die Mineralsäuren und von den organischen die zweibasischen und die Oxysäuren, deren Dissoziationskonstante relativ groß ist, während die Fettsäuren im allgemeinen langsamer wirken. Aber erstens gibt es Ausnahmen von dieser Regel; z. B. Salicylsäure und Benzoesäure wirken unverhältnismäßig stark. Und zweitens müßten Lösungen gleicher Wasserstoffzahl ungefähr gleich wirken, wenn es wesentlich auf die $H^{\cdot}$ ankäme, was nicht der Fall ist; vielmehr ergibt sich, daß bei gleicher Wasserstoffzahl die Fettsäuren besonders stark wirken, während die Mineralsäuren und die organischen zweibasischen und Oxysäuren an Einfluß zurücktreten. Collett fand z. B. für Paramaecien folgende Reihenfolgen der Giftigkeit:

in 0·0005 norm.: Salicyls. > Salzs. > Ameisens. > Benzoes., Weins., Oxals. > Malons. > Essigs., Buttersäure;

bei $p_H = 4$: Salicyls. > Benzoes.; Essigs., Butters. > Ameisens. > Salzs. > Weins. > Malons., Oxalsäure.

Offenbar kommt es also auch auf das Anion oder das Molekül der Säuren mit an, auf letzteres nach früheren Erörterungen (S. 581 u. 597) vor allem insofern, als Lipoidlöslichkeit bzw. Adsorbierbarkeit des Moleküls es der Säure ermöglicht, rasch ins Innere der Zellen zu gelangen und dort vermöge seiner Säurenatur in Reaktion zu treten.

---

[1]) Barratt, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **4**, 438 (1904).
[2]) N. Harvey, Internat. Zeitschr. f. physik. chem. Biol. **1**, 463 (1914).
[3]) Collett, Journ. of experim. zool. **29**, 443 (1919).

Wie die Säuren verhalten sich nach den Untersuchungen von Harvey ungefähr auch die Basen; die Giftigkeit hängt sowohl von der Konzentration der *OH*-Ionen als auch von der der undissoziierten Moleküle ab[1]).

Einfluß der Alkali- und Erdalkalisalze auf die Erregbarkeit des Muskels. Wir wenden uns nun zu der Wirkung der Neutralsalze auf einzelne kontraktile Organe und beginnen mit einigen Wirkungen auf den Muskel. Wenn man die mit dem Froschmuskel isotonische Kochsalzlösung mehr und mehr mit der isotonischen Lösung eines indifferenten Nichtleiters, wie Rohrzucker, Traubenzucker oder Mannit, verdünnt, so werden die durch elektrische Reizung auszulösenden Kontraktionen immer schwächer und hören unterhalb von etwa 0,07 % *NaCl* ganz auf. Versucht man den in der Nichtleiterlösung erlahmten Muskel durch beliebige Elektrolyte zu neuer Funktion zu erwecken, so zeigt sich, daß dazu sämtliche neutrale *Na*-Salze geeignet sind (Overton)[2]). Das *Na* kann allein durch ein körperfremdes, aber verwandtes Ion, das *Li*, ersetzt werden. Dagegen sind *K* und *Rb* zur Substitution völlig ungeeignet, und *Cs*, *Ca*, *Sr*, *Ba*, *Mg* vermögen dem Muskel nur vorübergehend eine äußerst beschränkte und rein lokale Erregbarkeit zurückzugeben (Overton)[3]). Es sind also die *Na*-Ionen, welche für die Erhaltung einer normalen Muskelerregbarkeit unentbehrlich sind.

Ersetzen wir die isotonische *NaCl*-Lösung durch die isotonische Lösung irgendeines anderen Alkali- oder Erdalkalichlorids, so zeigt sich folgendes: In der *KCl*-Lösung wie überhaupt in der Lösung jedes *K*-Salzes wird der Muskel sehr rasch unerregbar (Cl. Bernard); langsamer bewirkt dasselbe *RbCl* und noch langsamer *CsCl* und *LiCl*. Auch in den isotonischen Lösungen der Erdalkalichloride werden die Muskeln bald gelähmt, sie sterben darin aber auch rasch ab, indem sie sich verkürzen, ein opakes Aussehen erhalten und an Gewicht verlieren; nachträglich kommt es dann zu Gewichtszunahme. Am wenigsten giftig ist das $MgCl_2$, am giftigsten $BaCl_2$. In ihrem Einfluß auf die Erregbarkeit stufen sich demnach Alkali- und Erdalkalikationen ab in den Reihenfolgen: $Na > Li > Cs > Rb > K$ und $Mg > Ca, Sr > Ba$.

Wir konstatieren also wiederum den Parallelismus mit der Wir-

---

1) Siehe hierzu S. 151 ff., S. 482 ff. und S. 597.

2) Overton, Pflüg. Arch. **92**, 346 (1902); ferner Nasse, ebenda **2**, 97 (1869).

3) Overton, Pflügers Arch. **105**, 176 (1904); siehe auch Blumenthal ebenda **62**, 513 (1896) und Höber, ebenda **120**, 496 (1907).

kung der Kationen auf die hydrophilen Kolloide und gelangen damit zu einer Deutung der sonst ganz unverständlichen Unterschiede in der Giftigkeit der Alkalien für den Muskel, nämlich zu der Annahme eines Zusammenhangs zwischen Erregbarkeit und Kolloidzustand der erregbaren Gebilde (Höber)[1].

Aber auch die Anionen der Salze sind von großer Bedeutung. Dies lehren besonders Versuche von C. Schwarz[2]. Dieser übertrug in isotonischer Rohrzuckerlösung ausgelaugte Froschmuskeln in Natriumsalzlösungen, deren Salzgehalt meist etwa 0·2 % $NaCl$ entsprach, und die durch Rohrzuckerzusatz muskelisotonisch gemacht waren; in allen diesen Lösungen wurden, in Übereinstimmung mit den Angaben Overtons, die Muskeln wieder gut erregbar. Nach einigem Verweilen wurden die Muskeln dann jede Sekunde durch einen eben maximal wirkenden Induktionsschlag gereizt, bis Ermüdung eintrat. Es zeigte sich, daß dies je nach dem anwesenden Salz sehr verschieden rasch erfolgte. Nämlich in den Lösungen, welche Natriumzitrat, -tartrat oder -sulfat enthielten, stellte sich schon nach wenigen Reizen Unerregbarkeit ein, am raschesten in der Zitratlösung; günstiger ist Azetat, noch günstiger Chlorid, aber immerhin tritt selbst in der Natriumchloridlösung ziemlich rasch Ermüdung ein; in verdünnten Lösungen von Bromid, Nitrat, Jodid und Rhodanid ist die Erregbarkeit vortrefflich. Zur Charakterisierung der stufenweise verschiedenen Anionenwirkung ist besonders folgendes bemerkenswert: ein durch Na_2SO_4 ermüdeter Muskel kann bei Übertragung in $NaCl$ oder noch besser in $NaBr$ oder gar NaJ wieder gut erregbar werden; dagegen kann umgekehrt nicht Na_2SO_4 einen $NaCl$- oder $NaBr$-ermüdeten Muskel restituieren. $NaBr$ löst die Erschöpfung durch $NaCl$, NaJ und $NaSCN$ diejenige von $NaBr$ und $NaNO_3$, auch hier gilt nicht das Umgekehrte. Kurz es findet sich nach Schwarz, daß die Anionen nach folgender Reihe die Muskelerregbarkeit ungünstig beeinflussen:

$$SCN < J < NO_3,\ Br < Cl < CH_3COO < SO_4,\ \text{Tartrat} < \text{Zitrat}.$$

Es ist also die bekannte lyotrope Anionenreihe von Hofmeister.

Auf eine wichtige, von Schwarz hervorgehobene Tatsache ist aber noch hinzuweisen: man darf aus den angeführten Versuchen nicht schließen, daß NaJ oder $NaSCN$ auf alle Fälle ein besseres Muskelkonservierungsmittel ist, als $NaCl$, daß also etwa an die Stelle der physiologischen Kochsalzlösung eine physiologische Natriumjodidlösung oder dergleichen zu treten hätte. Nur bei sehr niedrigen Konzentrationen erweisen sich diese Anionen aus dem Anfang der Reihe günstiger als

1) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

2) C. Schwarz, Pflügers Arch. **117**, 161 (1907).

Cl; bei höherer Konzentration rufen sie Kontrakturen hervor, welche nicht wieder zurückgehen.

Vergleichen wir die hier an den Muskeln konstatierten Kationen- und Anionenreihen mit den Hämolysereihen (S. 589), so wird auffallen, daß die Kationenreihe zwar die gleiche Richtung hat, wie die Kationenreihe dort bei der einfachen Salzhämolyse, daß die Anionenreihe dagegen den inversen Verlauf nimmt, insofern als dort die *J*-Ionen für die Blutkörperchen die ungünstigsten, hier für die Funktion der Muskeln die günstigsten sind. Die Verhältnisse beim Muskel sind vielmehr manchen bei der kombinierten Saponin-Salzhämolyse gefundenen Verhältnissen zu vergleichen (S. 591)[1]).

Overtons Versuche über den Einfluß der Kaliumsalze haben nun noch ein besonderes Ergebnis gehabt, das wegen der Anknüpfung an die Kolloidchemie von Belang ist. Man muß danach nämlich zwei Gruppen unterscheiden; zu der einen gehören Sulfat, Tartrat, Phosphat, Äthylsulfat und Azetat, zu der anderen Chlorid, Bromid, Nitrat und Jodid. In den isotonischen Lösungen der ersteren bewahren die Muskeln ihr normales Aussehen, auch wenn sie 24—50 Stunden in den Lösungen bleiben, und bringt man sie dann in eine reine Kochsalzlösung, so kehrt die Erregbarkeit rasch wieder. Dabei ist es gleichgültig, ob ein Muskel längere oder kürzere Zeit in der Lösung verweilt hat, die Erregbarkeit kehrt nach gleich kurzer Zeit in der Natriumsalzlösung zurück. Das läßt sich nur erklären, wenn man voraussetzt, daß die Muskeln für diese Kaliumsalze impermeabel sind. Wären sie es nicht, so müßte, wie auch Overton betont, im Verlauf von 24 bis 50 Stunden ein Muskel langsam an Volumen zunehmen und allmählich wasserstarr werden, was er nicht tut. Auch müßte die Entlähmung durch Kochsalz lange Zeit, vor allem je nach der Verweildauer in der Kaliumsalzlösung verschieden lange Zeit in Anspruch nehmen, wenn mit der Zeit das Kaliumsalz eindringen würde; denn es genügen nachweislich schon sehr kleine Mengen Kaliumsalz, einer Kochsalzlösung beigemischt, um zu lähmen, und je mehr Zeit verstrichen wäre, um so mehr Salz müßte ja ins Innere der Fasern hineindiffundiert sein. Durch diese Versuche wird also die Undurchlässigkeit der Muskelfaseroberfläche für die genannten Kaliumsalze bewiesen, wie das ja auch schon früher (S. 471) ausgeführt wurde. Geradeso ist ja die Oberfläche auch für die Kaliumsalze, welche sich im Inneren der Fasern befinden, nach den chemischen Analysen von Urano und Fahr (S. 472) als undurchlässig anzusehen. Dieselben Analysen hatten

[1]) Siehe auch S. 620 und 622.

auch gezeigt, daß die Undurchlässigkeit sich höchstwahrscheinlich auch auf die *Na*-Ionen erstreckt. Eine hiervon abweichende Ansicht vertreten freilich Embden und seine Schüler auf Grund der früher (S. 473) angeführten Versuche über den Einfluß des Rohrzuckers auf die Permeabilität. Doch erscheint fraglich, ob der Einfluß auf die Oberfläche der Muskelfasern zu beziehen ist.

Wenn wir also an dem Schluß festhalten, daß die genannten Kaliumsalze nicht eindringen und doch die Muskeln lähmen, dann bleibt nichts anderes übrig, als mit Overton anzunehmen, daß die Kaliumsalze die Plasmahaut verändern, und diese Veränderung besteht nach meiner Auffassung in einer Kolloidzustandsänderung. Und wenn die Veränderung eine Funktionsstörung nach sich zieht, so beweist das weiter, daß die Plasmahaut kein totes Gebilde ist, sondern ein Organ der Zellen, das sich an deren Lebensprozessen beteiligt. Das ist dieselbe Anschauung, zu der uns viele Betrachtungen im 7. Kapitel geführt hatten.

Gehen wir nun zu Overtons zweiter Gruppe von Kaliumsalzen über, zu Chlorid, Bromid, Nitrat und Jodid. Auch sie lähmen die Muskeln, aber in ihren reinen isotonischen Lösungen schwellen die Muskeln im Gegensatz zu den Lösungen der ersten Gruppe langsam auf; auch dies wurde bereits S. 471 erwähnt[1]). Nach Overton ist die Schwellung Zeichen einer Schädigung; nach Siebeck und Meigs ist sie beim Kaliumchlorid bis zu einem recht erheblichen Maße vollkommen reversibel und wird deshalb von ihnen als Folge einer Durchlässigkeit der Plasmahäute des Muskels für das Kaliumchlorid gedeutet. Die Art der Gruppierung der Kalisalze legt aber auch den Gedanken nahe, daß die Vertreter der zweiten Gruppe die Schwellung verursachen, indem sie irgendwelche besonderen quellbaren Teile des Muskels zur Wasseraufnahme veranlassen. Es kommen nämlich analoge Verhältnisse bei anderen kolloidalen Systemen vor. So bringen nach Hofmeister u. a. (siehe S. 267) Sulfate, Tartrate, Zitrate, auch Azetate eine Gelatinegallerte zum Schrumpfen, Chloride, Bromide, Nitrate bringen sie zum Quellen, und Traubesche Niederschlagsmembranen sind nach Walden[2]) Chloriden, Bromiden, Jodiden, Rhodaniden gegenüber im allgemeinen durchlässig, während sie für Sulfate, Oxalate, Phosphate undurchlässig sind. Wir haben also in einer Reihe von Fällen dieselbe Verteilung der Anionen nach ihrer Wirkung auf zwei

[1]) Ähnlich wie *KCl* wirkt *RbCl*; weniger quellend wirken in absteigender Reihe *CsCl*, *NaCl*, *LiCl* (Gellhorn, Pflügers Arch. **200**, 583 [1923]).

[2]) Walden, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 699 (1892).

gegensätzliche Gruppen, wie wir in zahlreichen anderen und zwar den meisten Fällen eine nur in einer Richtung fortschreitend sich ändernde Wirkung haben. Vielleicht ist das so aufzufassen, daß wir es bei der physiologischen Wirkung der Kalium- und auch anderer Salze mit zwei verschiedenen gleichzeitig ablaufenden Kolloidprozessen zu tun haben, einem, bei dem die Anionen einsinnig in abgestufter Intensität wirken, wie es etwa aus den Erregungsversuchen von Schwarz aufs deutlichste hervorgeht, und einem, bei dem der Quellungszustand durch einen Teil der Anionen im einen, durch den anderen Teil der Anionen im entgegengesetzten Sinn geändert wird, — gerade so wie die Anionen in kontinuierlicher Reihe an Fällungsvermögen gegenüber Gelatine sich unterscheiden, während ihr Einfluß auf die Quellung der Gelatine gegensätzlich, teils fördernd, teils hemmend ist; die Salze bewirkten also in den Muskeln zwei Kolloidprozesse; nur der eine wäre von Änderungen der Erregbarkeit begleitet. Man wird auch damit rechnen dürfen, daß diese zwei Kolloidprozesse an verschiedene Stoffe und an verschiedene Orte gebunden sind, wie man sich überhaupt zu vergegenwärtigen hat, daß die Verschiedenartigkeit der Kolloide, welche die Gewebe aufbauen, eine vorläufig noch unübersehbare Kompliziertheit in die Mannigfaltigkeit der Salzwirkungen hineinbringen muß. Untersuchungen von Schade[1]) über die Quellbarkeit der Bindegewebssubstanzen liefern hierfür ein recht lehrreiches Beispiel; danach verhalten sich Bindegewebsgrundsubstanz und Bindegewebsfibrillen in ihrer Quellungsfähigkeit antagonistisch; während die Fibrillen, relativ einheitlich etwa durch ein Stück Sehne repräsentiert, in Säure stark quellen, in Alkali entquellen, entquillt umgekehrt die Grundsubstanz, z. B. in einer Nabelschnur als vorwiegender Bestandteil enthalten, in Säure und quillt in Alkali. Auch gegenüber den Salzen verhalten sich die zwei Hauptkolloidmassen des Bindegewebes nach Schade teilweise antagonistisch[2]).

Einfluß der Salze seltener Erden auf die Erregbarkeit des Muskels. Einer kolloidchemischen Ausdeutung leiht sich auch noch eine weitere Beobachtungsreihe über den Einfluß seltener Erden auf die Muskeln. Anknüpfend an Versuche von Mines[3]), welche dargetan haben, daß das spontan schlagende Herz von den dreiwertigen Kationen seltener Erden, wie Lanthan, Cer, Neodym, Yttrium u. a., schon in der Konzentration von etwa 10^{-5} vergiftet wird, während komplexe dreiwertige

---

[1]) Schade, Zeitschr. f. exper. Pathol. **14,** 1 (1913).

[2]) Siehe hierzu auch Hauberrisser und Schönfeld, Arch. f. exper. Pathol. **71,** 102 (1913).

[3]) Mines, Journ. of physiol. **40,** 327 (1910); **42,** 309 (1911).

Kationen, wie z. B. das Hexamminkobaltiion, relativ harmlos sind, haben Spaeth und ich[1]) den Einfluß der gleichen Ionen auf die Muskelerregbarkeit untersucht und gefunden, daß die Erregbarkeit auch hier, wie zu erwarten, von den seltenen Erden (*La*, *Ce*, *Y*, *Ne*, *Pr*) sehr rasch aufgehoben wird und um so rascher, je höher die Konzentration der Erden, während das komplexe Ion wenig giftig ist. Überraschenderweise zeigte sich aber, daß nach Wegspülen des Giftes der Muskel sich relativ rasch zu erholen vermochte, wenn er mit relativ kleinen oder wenn er mit relativ großen Dosen vergiftet worden war, während die Vorbehandlung mit mittleren Dosen ihn irreversibel vergiftet hatte. Dies glauben wir so deuten zu müssen: Die dreiwertigen nichtkomplexen Kationen wirken in kleinen Konzentrationen entladend auf die negativ geladenen Kolloide und die zum Teil aus ihnen aufgebauten Zellgrenzschichten; in der Gegend des isoelektrischen Punktes flocken die Kolloide dann aus, und das bedeutet eine Desorganisation der Zelle. In größerer Konzentration können die dreiwertigen Kationen dagegen die Kolloide peptisieren, und bei raschem Zusatz wird es vor der Peptisierung gar nicht erst zur Flockung kommen. Tatsächlich kann man bei Blutkörperchensuspensionen, die man mit steigenden Mengen etwa von $La(NO_3)_3$ versetzt, beobachten, daß sie in mittleren Konzentrationen agglutinieren, in geringeren und größeren nicht, und daß außerdem in mittleren Konzentrationen am leichtesten Hämolyse zustande kommt (Mines[2]), Kozawa[3])). Dagegen sind die komplexen dreiwertigen, wenig giftigen Kationen auch wenig kolloidaktiv (S. 274). Diesen Feststellungen entsprechend wird man auch die Ergebnisse bei den Muskeln so auffassen, daß die mittleren Konzentrationen deshalb am gefährlichsten sind, weil sie durch Ausflockung strukturzerstörend wirken; wahrscheinlich ist auch hier der primäre Angriffspunkt die Plasmahaut.

Reizung des Muskels durch Alkali- und Erdalkalisalze. Bisher erörterten wir die Änderung im Verhalten des Muskels durch die Salze, wenn er künstlich durch den elektrischen Strom gereizt wird. Aber Hering[4]) hat schon vor langer Zeit gefunden, daß eine isotonische Kochsalzlösung auch von sich aus reizt; denn die Muskeln verfallen in ihr in die bekannten „fibrillären“ Zuckungen. Loeb[5]) stellte dann

---

[1]) Höber und Spaeth, Pflügers Arch. **159,** 433 (1914).

[2]) Mines, Kolloidchem. Beihefte **3,** 191 (1912).

[3]) Kozawa (unter Höber), Biochem. Zeitschr. **60,** 146 (1914).

[4]) E. Hering, Sitzungsber. Wiener Akad. **89,** Abt. 3, S. 1 (1879).

[5]) J. Loeb, Festschr. f. A. Fick, Würzburg 1899, 101; Pflüg. Arch. **91,** 248 (1902).

fest, daß die Reizwirkung auch von *LiCl* ausgeübt wird, schwächer von *CsCl* und *RbCl*, etwas auch von *KCl*[1]); von den Erdalkalien wirkt reizend auch $BaCl_2$ während die Chloride von *Ca*, *Sr*, *Mg* unwirksam sind. Probiert man weitere *Na*-Salze, so ergibt sich, daß Oxalat, Tartrat, HPO_4, Zitrat zehnmal stärker wirken als *Cl*, auch SO_4 und *F* wirken stärker. Man könnte meinen, dies mit der Ausfällung des *Ca* im Muskel in Zusammenhang bringen zu können; dagegen spricht aber, daß auch Formiat stark reizt.

Eine eigentümliche Form der Reizung beobachtete Loeb[2]): taucht man den Muskel in die isotonische Lösung eines der stark wirkenden *Na*-Salze und hebt ihn nach kurzer Zeit heraus, so verfällt der Muskel in heftige, bis zu einer Minute währende tetanische oder krampfartige Kontraktionen, die sofort aufhören, wenn man den Muskel in die Lösung zurückhängt. Dieselbe „Kontaktreaktion" erhält man auch beim Herausheben in eine CO_2-Atmosphäre oder beim Übertragen in Öl, Toluol oder eine wäßrige Nichtleiterlösung.

Loeb[3]) stellte für diese verschiedenen Reizwirkungen folgende Hypothese auf: die erregenden Elektrolyte dringen in den Muskel nicht an jeder Stelle gleich geschwind ein; infolgedessen entstehen vorübergehend an den Fasergrenzflächen Konzentrationsunterschiede, und diese verursachen nach Loeb und Beutner durch das Auftreten verschiedener Phasengrenzkräfte nicht unerhebliche Potentialdifferenzen (siehe Kap. 10). Die resultierenden Lokalströme verursachen unregelmäßige Reizungen, die sich in den charakteristischen fibrillären Zuckungen äußern. Deren Verstärkung und schnellere Auslösung als „Kontaktreaktion" beruht dann darauf, daß sich die elektromotorischen Kräfte nicht oder weniger durch einen als äußeren Leiter fungierenden Elektrolyten abgleichen können, sondern beim Verweilen des Muskels in Gas, Öl oder Nichtleiterlösung auf die Abgleichung durch die interfibrilläre Elektrolytlösung des Muskels angewiesen sind. Wenn bei Behandlung mit manchen Salzen, wie *KCl* oder $CaCl_2$, die Kontaktreaktion nicht auszulösen ist, so beruht dies darauf, daß durch deren Ionen die Erregbarkeit des Muskels sofort gedämpft wird. —

Die Wirkung von Säuren auf den Muskel wird erst in Kapitel 12 bei der Darstellung der Energetik der Muskelkontraktion erörtert werden.

Einfluß der Alkalisalze auf die Muskelströme. Wir haben den Einfluß der Alkalisalze auf die Pflanzenzellen, die Blutkörperchen und die

1) Siehe auch Mines, Journ. of physiol. **37**, 408 (1908).

2) J. Loeb, Amer. Journ. of physiol. **4**, 423 (1900) und **5**, 362 (1901).

3) J. Loeb, Journ. of biol. chem. **25**, 377 (1916).

pigmentierten Seeigeleier als eine Steigerung der Durchlässigkeit aufgefaßt (S. 590, 619 u. 624); bei all diesen Objekten dokumentiert sich die Steigerung unmittelbar in einer Stoffabgabe. Können wir uns in ähnlicher Weise auch den Einfluß auf die Muskelerregbarkeit deuten? Diese Frage ist wahrscheinlich zu bejahen, wenn auch die Permeabilitätserhöhung nach den Versuchen von Overton mit den reversibel lähmenden Kaliumsalzen, deren Einwirkung sich über Tage erstreckte, auf alle Fälle nur gering sein kann. Die Permeabilitätserhöhung läßt sich aus Versuchen deduzieren, welche ich[1]) über den Einfluß der Alkalisalze auf den Ruhestrom des Muskels ausgeführt habe. Biedermann[2]) entdeckte vor langer Zeit, daß, wenn man eine Stelle eines unversehrten stromlosen Froschmuskels mit der Lösung eines Kaliumsalzes für kurze Zeit in Berührung bringt, ein Ruhestrom von derselben Richtung und elektromotorischen Kraft auftritt, wie bei einer partiellen Verletzung. Ich habe dann untersucht, wie sich andere Salze in dieser Hinsicht verhalten. Meine Ergebnisse sind in der Tabelle S. 637 verzeichnet, in welcher ein Minuszeichen die der Wirkung der Kaliumsalze entsprechende Eigenschaft eines Salzes bedeutet, durch „Alteration“ die mit ihm in Berührung gekommene Muskelpartie negativ gegen den übrigen Muskel zu machen und so einen regulären „Längsquerschnittstrom“ zu erzeugen, während ein Pluszeichen die Eigenschaft bedeutet, durch Positivierung der mit dem Salz behandelten Stelle einen konträren Ruhestrom, einen Querlängsschnittstrom hervorzurufen, ein Plus-Minuszeichen endlich die Eigenschaft, den stromlosen Zustand des unversehrten Muskels zu konservieren; die Zahl der Zeichen gibt ein ungefähres Maß für die Intensität der Alteration[3]).

Vergleicht man nun die Tabelle mit den Angaben von Overton und C. Schwarz für den Einfluß der Salze auf die Erregbarkeit (S. 629), so wird man leicht einen Zusammenhang herausfinden: Alle Salze, welche einen regulären Ruhestrom erzeugen, welche also die berührte Muskelpartie negativ machen, heben die Erregbarkeit rasch auf, während alle Salze, welche entweder den stromlosen Zustand des unverletzten Muskels konservieren oder einen konträren Ruhestrom erzeugen, dem in Rohrzuckerlösung unerregbar gewordenen Muskel die Erregbarkeit für längere Zeit wiedergeben können. Dieser Satz schließt auch mehrere Beobachtungen über den Salzeinfluß in sich,

[1]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).
[2]) Biedermann, Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wissensch. Wien **81**, III 76 (1880).
[3]) Siehe auch Höber, Pflügers Arch. **134**, 316 (1910).

die früher bei Erörterung der Beeinflussung der Erregbarkeit nicht ausdrücklich mit erwähnt wurden.

	K	Rb	NH_4	Cs	Na	Li	Ba	Sr	Ca	Mg
Tartrat	— — —		—		—	—				
SO_4	— — —	— —	—	—	—	—				±
HPO_4					—					
CH_3COO					—	—				
Cl	— — —	—	—	±	±	+	±	±	±	±
Br			—	±	+	+				
J	— — —	— —	—	+	+	+	±	±		±
NO_3			—		+	+	±	±		+
SCN	— — —		±		+ +	+ +	+			+ +

Besonderer Nachdruck ist noch auf folgende Tatsache zu legen: die Einwirkungen der Alkalisalze auf den Ruhestrom sind, vorausgesetzt daß sie nicht zu lange gewährt haben, vollständig reversibel. Dieser Punkt ist für die weitere Ausnutzung der Ergebnisse von Bedeutung.

Wenn man sich nämlich die Frage vorlegt, was für ein innerer Grund für den nachgewiesenen Parallelismus zwischen Ruhestrom und Erregbarkeit vorliegt, so wird man sich vor allem zu erinnern haben, daß der Ruhestrom ein Analogon des die Erregung charakterisierenden Aktionsstroms ist. Bisher hätten wir bei allen Darlegungen über den Einfluß der Salze auf die Muskeln ebenso gut auch von einem Einfluß auf ihre Kontraktilität reden können, wie von einem Einfluß auf die Erregbarkeit. Durch die jetzt mitgeteilten Versuche werden die Bestrebungen nach einer Deutung aber auf eine Beeinflussung der Erregbarkeit hingewiesen; die Muskeln büßen ihr Kontraktionsvermögen in KCl oder in Na_2SO_4 + Rohrzucker nicht ein, weil sie ermüden, sondern weil sie unerregbar werden. Denn Erregbarkeit und Kontraktilität sind verschiedene Phänomene. Man unterscheidet sie nicht bloß voneinander, weil der Nerv, das typisch erregbare Organ, bloß Erregbarkeit und als Zeichen der Erregung den Aktionsstrom aufweist, dagegen keine Kontraktilität. Auch beim Muskel gibt es mancherlei Anhaltspunkte dafür, daß Erregung und Kontraktion gesondert voneinander verlaufen; z. B. fällt der Aktionsstrom des Muskels in sein Latenzstadium hinein, und nach den Untersuchungen von v. Brücke[1]) kann die Kontraktilität eines Muskels durch Ermüdung schon sehr gelitten haben, wenn die Aktionsströme noch unverändert verlaufen. Die durch die Salze erzeugten regulären Ruheströme erinnern nun aber noch ganz besonders an die Aktionsströme, mehr als der gewöhnliche

[1]) E. Th. v. Brücke, Pflügers Arch. **124**, 215 (1908).

Verletzungsstrom, dadurch, daß sie reversibel sind; man braucht nur das alterierende Salz wegzuspülen, um den ursprünglichen Zustand der Stromlosigkeit des Muskels wiederherzustellen. Die Demarkationsströme sind also sozusagen fixierte, perpetuierlich gewordene Aktionsströme, die Salzruheströme, wofern man für rasche Entfernung der wirksamen Salze sorgt, nur etwas in die Länge gezogene Aktionsströme. — Gewisse Salze, z. B. die Kaliumsalze, erzeugen also gerade so, wie die Erregung, eine lokale und flüchtige Negativität des Muskels und führen dabei zu gleicher Zeit den Muskel in den Zustand der Unerregbarkeit, d. h. in den Zustand, in dem er schon erregt ist, nicht mehr weiter erregt werden kann — gerade so wie eine lokale Verletzung den Muskel negativ, wie einen erregten Muskel, und zugleich unerregbar macht. Wir dürfen uns also vielleicht vorstellen, daß bei der natürlichen Erregung ein ähnlicher Vorgang irgendwie durch Salze angeregt wird, wie wir ihn künstlich durch Salze erzeugen können. Aber was bewirken eigentlich hier die Salze? — Aus den Versuchen von Overton folgt zwingend, daß die Salze die Muskelerregbarkeit verändern, indem sie auf die Plasmahaut der Muskelfasern wirken; aus meinen Beobachtungen, zumal denjenigen über den Ruhestrom, folgt, daß es sich bei der Einwirkung auf die Plasmahaut wahrscheinlich um eine Kolloidzustandsänderung handelt; im Anschluß an eine viel diskutierte Theorie der bioelektrischen Ströme von Wilhelm Ostwald und Bernstein endlich, welche im 10. Kapitel behandelt werden wird, ist es denkbar, daß die Salze, welche einen regulären Ruhestrom erzeugen, die Plasmahautdurchlässigkeit erhöhen. Es ist darum anzunehmen, daß die Kalium- und die ihnen verwandten Salze die Muskeln unerregbar machen, indem sie ihre kolloidale Plasmahaut auflockern; dann wäre aber auch weiter zu vermuten, daß der über einen Muskel hineilende Erregungsprozeß als Komponente eine kolloide Zustandsänderung enthielte, welche durch einen elektrolytischen Vorgang innerhalb des Muskels ausgelöst würde. Die im Muskel enthaltenen K- und HPO_4-Ionen würden durch ihre Endstellung in den Ionenreihen dafür sogar besonders geeignet sein. Wir werden auf diese physikalisch-chemischen Erscheinungen beim Erregungsvorgang später zurückzukommen haben [1]). Hier sei nur noch daran erinnert, daß, wie wir schon (S. 537) sahen, in Übereinstimmung mit den eben gezogenen Schlüssen von Gildemeister, A. Schwartz,

---

[1]) Siehe auch Höber, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **10**, 173 (1910).

Ebbecke und neuerdings von Garcia Banus[1]) gezeigt worden ist, daß, wenn man Zellen, wie das Hautepithel oder Pflanzenzellen, auf die verschiedenste Weise, erregt, ihre Permeabilität tatsächlich erhöht ist, und daß nach meinem schon früher (S. 568) erwähnten Untersuchungen[2]) die Salzruheströme durch Narkotika gehemmt werden können, wie die Erregung selber.

Einflüsse der Alkali- und Erdalkalisalze auf das Herz. Eine ausführliche Schilderung der mannigfaltigen Wirkungen der genannten Salze auf das Herz liegt außerhalb des Rahmens dieses Buches; die Wirkungen erstrecken sich auf Muskulatur, Reizleitungssystem, Synapsen und Nerven und lassen sich wegen dieser komplexen Natur meist nur schwer auf rein physikalisch-chemische Vorgänge zurückführen. Während die Kationen — wie zum Teil später (S. 677 ff., 688) dargelegt werden wird — durch große und verschiedene Aktivität gegenüber dem Herzen ausgezeichnet sind, kommt auf die Natur der Anionen weniger an. Die Ergebnisse lassen sich aber insoweit an die Befunde beim Skelettmuskel anknüpfen, als von den Alkaliionen *K* und ähnlich *Rb* in großen Dosen lähmen, *Na* indifferenter ist und *Li* ihm in dieser Indifferenz nahezukommen scheint. Die Alkalikationen stehen in ihrer physiologischen Wirkung also wieder entsprechend der lyotropen Reihe. Das Gleiche gilt für die Anionen, die sich nach Sakai[3]) und Handovsky[4]) in ihrem Einfluß auf die Kontraktionsgröße bzw. das Pulsvolumen des Herzens, auch in bezug auf seine Widerstandsfähigkeit gegen Belastung etwa in die Reihe: J, SCN—Br, NO_3—Cl—SO_4—Zitrat ordnen. — Was die Beeinflussung der elektrischen Eigenschaften anlangt, so scheint nach den Untersuchungen von W. Straub[5]) und seinen Schülern Hermanns und Fleischhauer der Herzmuskel auf die neutralen Alkali- und Erdalkalisalze elektromotorisch nicht anders zu reagieren, als der Skelettmuskel. So zeigte Fleischhauer, daß, wenn man ein durch Stanniusligatur zum Stillstand gebrachtes Froschherz lokal mit KCl behandelt, geradeso wie beim Froschsartorius ein Ruhestrom auftritt, der beim Wegspülen des KCl mit Ringerlösung wieder verschwindet, und daß die Chloride von Kalzium, Strontium, Barium und Magnesium ebensowenig stromentwickelnd wirken, wie

[1]) M. Garcia Banus (unter Höber), Pflügers Arch. **202**, 184 (1924).
[2]) Höber, Pflügers Arch. **120**, 492 (1907).
[3]) Sakai, Zeitschr. f. Biol. **64**, 1 (1914).
[4]) Handovsky, Pflügers Arch. **198**, 56 (1923).
[5]) W. Straub, Zeitschr. f. Biol. **58**, (1912); Hermanns, ebenda **58**, 261 (1912); schhauer, ebenda **61**, 326 (1913).

nach der Tabelle S. 503 beim Skelettmuskel. Demgegenüber werden aber die elektrischen Eigenschaften des schlagenden Herzens durch lokale Applikation derselben Salze nach Hermanns erheblich geändert. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man im zweiten Fall Alterationen in der Reizleitung verantwortlich macht. Übrigens ist, beiläufig bemerkt, die elektrische Reaktion des ruhenden Skelettmuskels und des stillgestellten Herzens gegenüber manchen Alkaloiden keineswegs identisch[1]).

Einfluß der Salze auf die glatten Muskeln. Auch zur Erklärung der Wirkungen der Neutralsalze auf die glatten Muskeln ist die Annahme einer Beziehung zu den Kolloiden gemacht worden, jedoch in anderem Sinne, als bei den quergestreiften Muskeln. Wir haben früher (S. 475) gesehen, daß nach den Experimenten und der Auffassung von Meigs[2]) die glatten Muskeln für beliebige Stoffe durchlässig sind, daß ein Plasmahautwiderstand für die Diffusion also nicht existiert. Hier ist demnach im Gegensatz zum quergestreiften Muskel das Innere der Fasern für die Salze zugänglich, und nach Meigs entfalten sie ihre Wirkung dort auf die die Fasern aufbauenden Kolloide gerade so, wie wenn sie auf einen Kolloidstrang von der Art einer Bindegewebsfaser wirkten. In auffallendem Gegensatz zum quergestreiften Muskel ändert daher der glatte Muskel des Frosches, wie z. B. die von Meigs studierte Magenmuskulatur, in froschisotonischen Salzlösungen Volumen und Länge. Für die Wirkung speziell der Alkalisalze wird von Meigs angegeben, daß KCl zunächst eine Entquellung und Verkürzung, $NaCl$ Quellung und Verlängerung erzeugt[3]).

Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur vom Rind haben auch P. Trendelenburg[4]) zu der Annahme von Beziehungen zwischen Längenänderung und Quellung geführt. Für die verkürzende, tonussteigernde Wirkung der Ionen der Alkalisalze gibt Trendelenburg die Reihen:

$$Cl, Br, NO_3 < J < SCN \text{ und } Na, Li < K,$$

welche mit der lyotropen Anionen- und Kationenreihe vergleichbar sind[5]).

---

[1]) Siehe auch W. Straub, Zentralbl. f. Physiol. **26**, 990 (1913); Evans, Zeitschr. f. Biol. **59**, 397 (1912).

[2]) Meigs, Journ. of experim. zool. **13**, 497 (1912).

[3]) Siehe auch Ohno (unter Bethe), Pflügers Arch. **197**, 362 (1922).

[4]) P. Trendelenburg, Arch. f. experim. Pathol. **69**, 79 (1912).

[5]) Ähnlich wie Ösophagus- und Bronchialmuskulatur verhält sich auch der Hautmuskelschlauch des Blutegels: Teschendorf, Pflügers Arch. **192**, 135 (1921).

Die Wirkungen der Alkali- und Erdalkalisalze auf die glatte Muskulatur gehen aber z. T. sicherlich über das vegetative Nervensystem und sind deshalb je nach dessen spezifischer Empfindlichkeit und „Stimmung" mannigfaltig. Es sei nur an die tonussteigernde Wirkung des *K* beim Darm, die senkende beim Herzen, an die tonussteigernde Wirkung des *Ca* beim graviden, die senkende beim nichtgraviden Uterus erinnert[1].

Einfluß der Alkalisalze auf einige weitere kontraktile Gebilde. Ein besonders anschauliches Beispiel für die Wirksamkeit der Ionen der Alkalisalze nach der lyotropen Reihe liefert eine Studie von R. A. Spaeth[2]) über den Einfluß der Salze auf die Chromatophoren von Fischen. In der Abb. 89 sind isolierte Schuppen des Teleostiers Fundulus heteroclitus abgebildet, wie sie nach zweistündigem Aufenthalt in äquimolekularen Lösungen der verschiedenen Kalisalze aussahen; man kann die lyotrope Anionenreihe an den in steigendem Maße expandierten Melanophoren direkt ablesen. Im speziellen macht Spaeth folgende Angaben: Melano- und Xanthophoren verhalten sich antagonistisch, in 0·1-norm. KCl ballt sich das Pigment in den Melanophoren und expandiert sich in den Xanthophoren, in 0·1-norm. $NaCl$ geschieht das Gegenteil. Die ballende, „kontrahierende" Wirkung der Kationen auf die Melanophoren nimmt zu in der Reihe: $Na < Li < Cs$, $NH_4 < Rb$, K; K erregt also

Abb. 89.
Schuppen von Fundulus heteroclitus nach zweistündigem Aufenthalt in: 1. KCl, 2. KBr, 3. KNO_3, 4. KJ, 5. $KSCN$.

[1]) Siehe dazu S. G. Zondek, Biochem. Zeitschr. **132**, 362 (1922).

[2]) R. A. Spaeth, Journ. of experim. Zool. **15**, 527 (1913).

nach der Tabelle S. 503 beim Skelettmuskel. Demgegenüber werden aber die elektrischen Eigenschaften des schlagenden Herzens durch lokale Applikation derselben Salze nach Hermanns erheblich geändert. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man im zweiten Fall Alterationen in der Reizleitung verantwortlich macht. Übrigens ist, beiläufig bemerkt, die elektrische Reaktion des ruhenden Skelettmuskels und des stillgestellten Herzens gegenüber manchen Alkaloiden keineswegs identisch[1]).

Einfluß der Salze auf die glatten Muskeln. Auch zur Erklärung der Wirkungen der Neutralsalze auf die glatten Muskeln ist die Annahme einer Beziehung zu den Kolloiden gemacht worden, jedoch in anderem Sinne, als bei den quergestreiften Muskeln. Wir haben früher (S. 475) gesehen, daß nach den Experimenten und der Auffassung von Meigs[2]) die glatten Muskeln für beliebige Stoffe durchlässig sind, daß ein Plasmahautwiderstand für die Diffusion also nicht existiert. Hier ist demnach im Gegensatz zum quergestreiften Muskel das Innere der Fasern für die Salze zugänglich, und nach Meigs entfalten sie ihre Wirkung dort auf die die Fasern aufbauenden Kolloide gerade so, wie wenn sie auf einen Kolloidstrang von der Art einer Bindegewebsfaser wirkten. In auffallendem Gegensatz zum quergestreiften Muskel ändert daher der glatte Muskel des Frosches, wie z. B. die von Meigs studierte Magenmuskulatur, in froschisotonischen Salzlösungen Volumen und Länge. Für die Wirkung speziell der Alkalisalze wird von Meigs angegeben, daß KCl zunächst eine Entquellung und Verkürzung, $NaCl$ Quellung und Verlängerung erzeugt[3]).

Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur vom Rind haben auch P. Trendelenburg[4]) zu der Annahme von Beziehungen zwischen Längenänderung und Quellung geführt. Für die verkürzende, tonussteigernde Wirkung der Ionen der Alkalisalze gibt Trendelenburg die Reihen:

$$Cl,\ Br,\ NO_3 < J < SCN \text{ und } Na,\ Li < K,$$

welche mit der lyotropen Anionen- und Kationenreihe vergleichbar sind[5]).

---

[1]) Siehe auch W. Straub, Zentralbl. f. Physiol. **26**, 990 (1913); Evans, Zeitschr. f. Biol. **59**, 397 (1912).

[2]) Meigs, Journ. of experim. zool. **13**, 497 (1912).

[3]) Siehe auch Ohno (unter Bethe), Pflügers Arch. **197**, 362 (1922).

[4]) P. Trendelenburg, Arch. f. experim. Pathol. **69**, 79 (1912).

[5]) Ähnlich wie Ösophagus- und Bronchialmuskulatur verhält sich auch der Hautmuskelschlauch des Blutegels: Teschendorf, Pflügers Arch. **192**, 135 (1921).

Die Wirkungen der Alkali- und Erdalkalisalze auf die glatte Muskulatur gehen aber z. T. sicherlich über das vegetative Nervensystem und sind deshalb je nach dessen spezifischer Empfindlichkeit und „Stimmung" mannigfaltig. Es sei nur an die tonussteigernde Wirkung des *K* beim Darm, die senkende beim Herzen, an die tonussteigernde Wirkung des *Ca* beim graviden, die senkende beim nichtgraviden Uterus erinnert[1]).

Einfluß der Alkalisalze auf einige weitere kontraktile Gebilde. Ein besonders anschauliches Beispiel für die Wirksamkeit der Ionen der Alkalisalze nach der lyotropen Reihe liefert eine Studie von R. A. Spaeth[2]) über den Einfluß der Salze auf die Chromatophoren von Fischen. In der Abb. 89 sind isolierte Schuppen des Teleostiers Fundulus heteroclitus abgebildet, wie sie nach zweistündigem Aufenthalt in äquimolekularen Lösungen der verschiedenen Kalisalze aussahen; man kann die lyotrope Anionenreihe an den in steigendem Maße expandierten Melanophoren direkt ablesen. Im speziellen macht Spaeth folgende Angaben: Melano- und Xanthophoren verhalten sich antagonistisch, in 0·1-norm. *KCl* ballt sich das Pigment in den Melanophoren und expandiert sich in den Xanthophoren, in 0·1-norm. *NaCl* geschieht das Gegenteil. Die ballende, „kontrahierende" Wirkung der Kationen auf die Melanophoren nimmt zu in der Reihe: $Na < Li < Cs$, $NH_4 < Rb$, K; K erregt also

Abb. 89. Schuppen von Fundulus heteroclitus nach zweistündigem Aufenthalt in: 1. KCl, 2. KBr, 3. KNO_3, 4. KJ, 5. $KSCN$.

[1]) Siehe dazu S. G. Zondek, Biochem. Zeitschr. **132**, 362 (1922).

[2]) R. A. Spaeth, Journ. of experim. Zool. **15**, 527 (1913).

bei den Melanophoren maximalen Konflux der Pigmentkörnchen, *Na* erregt maximale Expansion. Die Reizwirkungen der Kationen werden von den Anionen nach der Reihe: $Cl > Br > NO_3 > J > SCN$ beeinflußt; d. h. *Cl* konserviert das physiologische Geschehen am besten, es bewirkt in Gegenwart von *K* nachhaltigste Zusammenballung, in Gegenwart von *Na* intensivste Expansion. Dagegen in Gegenwart von *SCN* folgt der Kationenreizwirkung alsbald Lähmung und irreversible Degeneration; nämlich in der Lösung von *KSCN* schlägt die anfängliche starke ballende Wirkung des *K* bald in degeneratives Auseinandergehen der Körnchen um, und in der Lösung von *NaSCN* geht die vom *Na* angeregte maximale Expansion bald wieder irreversibel verloren. Die anderen Anionenwirkungen repräsentieren Zwischenstellungen zwischen den Wirkungen von *Cl* und *SCN*.

Sodann wurde von Koltzoff[1]) der Einfluß der Alkalichloride auf die Kinoplasmasäule im Stiel von Vorticellen (Zoothamnium alternans) untersucht. Ersetzt man nämlich das Meerwasser, in dem die Zoothamnien leben, durch andere Salzlösungen, so zerreißt nach einiger Zeit der Kinoplasmastrang in einzelne Klumpen; die Geschwindigkeit, mit der dies eintritt, variiert von Salz zu Salz, Koltzoff fand für die Kationen die Reihe: $K > Rb > Na > Cs > Li$. Besonders bedeutungsvoll für die kolloidchemische Ausdeutung ist hier wiederum (siehe auch S. 503), ebenso wie bei dem Beispiel der Chromatophoren, die Stellung des *Cs* in der Reihe, die, wie wir schon (S. 487) sahen, allein bei Vorgängen an hydrophilen Kolloiden in analoger Art vorkommt.

Einfluß der Alkalisalze auf die Bewegung von Flimmerepithel und Spermatozoen. Die Wirkung auf die Flimmerbewegung ist von Weinland[2]) und von mir[3]) am Flimmerepithel der Rachenschleimhaut des Frosches, von Lillie[4]) an den bewimperten Larven von Arenicola und dem Kiemenepithel von Mytilus edulis studiert worden (siehe auch S. 657). Über den relativen Einfluß der Anionen kann, wenn man zum Kriterium der Wirkung die Dauer des Flimmerschlages nimmt, kein Zweifel bestehen; unter den gewöhnlich zur Verwendung kommenden Salzen schädigt Jodid am meisten, Sulfat und Chlorid am wenigsten. Lillie stellte folgende Reihe auf:

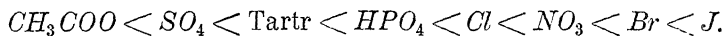
---

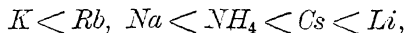
[1]) Koltzoff, Pflügers Arch. **149,** 327 (1912); ferner Arch. f. Zellforschung **7,** 344 (1911).

[2]) Weinland, Pflügers Arch. **58,** 105 (1894).

[3]) Höber, Biochem. Zeitschr. **17,** 518 (1909).

[4]) R. S. Lillie, Americ. Journ. of physiol. **17,** 89 (1906) und **24,** 459 (1909), auch **10,** 419 (1904). Ferner: S. S. Maxwell, ebenda **13,** 154 (1905).

$$CH_3COO < SO_4 < \text{Tartr} < HPO_4 < Cl < NO_3 < Br < J.$$

Schwerer ist, wenigstens was das Flimmerepithel vom Frosch anlangt, der Einfluß der Kationen einzuschätzen; richtet man sich hier allein nach der Zeit bis zum Erlöschen des letzten Cilienschlages, so erhält man die Reihenfolge:

$$K < Rb,\ Na < NH_4 < Cs < Li,$$

wo K das günstigste, Li das schädlichste Ion bedeutet. Die genaue Beobachtung erweckt aber Zweifel darüber, ob es berechtigt ist, Gunst und Ungunst der Einflüsse allein nach der Schlagdauer zu bemessen. Es zeigt sich nämlich, daß K, Rb und Cs eine Gruppe für sich bilden, indem sie vom Anfang ihrer Wirkung an die Intensität des Flimmerns verschlechtern, so daß man vom anfänglichen, normalen, regelmäßigen

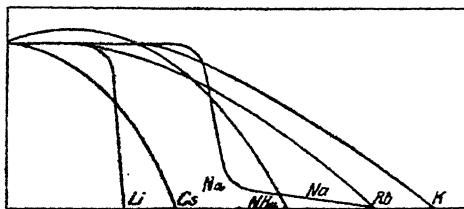
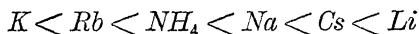



Abb. 90.

und lebhaften Schlag an alle Stadien bis zu den letzten matten Bewegungen zu sehen bekommt; Li und Na wirken dagegen so, daß sie eine Zeitlang den Flimmerschlag brillant konservieren, und daß dann ziemlich brüsk Lähmung eintritt; dabei kommt es, namentlich beim Na, vor, daß einzelne Epithelien länger schlagen, als die große Mehrzahl, und erst spät, dann aber auch wieder ziemlich abrupt die Tätigkeit einstellen. Würde man allein nach dem Zeitpunkt des Erlöschens der Tätigkeit bei diesen letzten Zellen die Na-Wirkung beurteilen, so käme man also zu keiner korrekten Auffassung. NH_4 schließt sich im wesentlichen der ersten Gruppe an, nur daß anfangs für kurze Zeit das Flimmern durch das NH_4 sogar verstärkt wird. Beachtet man nun noch, daß die einzelnen Ionen einer Gruppe sich der Intensität ihrer Wirkung nach voneinander unterscheiden, so kann man sich ein ungefähres Gesamtbild von der Wirkung vielleicht durch die Kurvenschar der Abb. 90 machen.

Danach muß es sachgemäßer erscheinen, wenn man die Kationenwirkung statt durch die vorher genannte Reihe durch die Reihe:

$$K < Rb < NH_4 < Na < Cs < Li$$

repräsentiert.

In recht guter Übereinstimmung mit diesen Befunden am Flimmerepithel vom Frosch befinden sich die Angaben von Lillie über das Verhalten des Cilienschlages bei Meerestieren; für das Flimmerepithel von Mytilus ist aus seinen Versuchen die Reihe:

$$K < Rb < NH_4,\ Cs < Na < Li$$

herzuleiten, aus seinen Versuchen an den Arenicolalarven die Reihe:

$$K,\ Rb < Cs < NH_4 < Na < Li.$$

In jedem Fall sind also Na und Li am schädlichsten; K konserviert am besten, und Cs nimmt eine Mittelstellung ein.

Ähnlich wie beim Flimmerepithel wird auch die Bewegung der Spermatozoen von den Salzen beeinflußt, wie besonders aus den eingehenden Untersuchungen von Gellhorn[1]) und aus denen von Hirokawa[2]) und Yamane[3]) folgt. Um reine Lösungen verwenden zu können, ging Gellhorn, da isotonische Kochsalzlösung allzu rasch die Spermatozoen lähmt, von $m/40$ $NaCl$ aus und verglich damit die Wirkung äquivalenter Lösungen auf die Spermatozoen von Temporarien und Esculenten und auf die von Meerschweinchen. Da die letzteren im Gegensatz zu den Froschspermatozoen für Anisotonie sehr empfindlich sind, so wurden zu den Salzlösungen entsprechende Mengen Traubenzucker zugegeben. Beim Vergleich der verschiedenen Na-Salze ergab sich wiederum im wesentlichen die geläufige lyotrope Anionenreihe, nämlich mit dem am wenigsten schädigenden Ion angefangen, etwa (für Temporarien):

$$\underbrace{\text{Tartrat} \leqq SO_4 \leqq \text{Phosphat} \leqq \text{Azetat}} < \underbrace{NO_3 < Br < Cl} < \underbrace{J < \text{Citrat}} < F,\ SCN.$$

Anionen, deren Wirkungen sich nur sehr wenig voneinander unterscheiden, sind durch eine Klammer zusammengefaßt. Die ungewöhnliche Stellung von Citrat und F ist wohl durch Nebenwirkungen bedingt. Merkwürdiger ist das Ergebnis der Kationenvariation:

$$\text{Temporia: } \underbrace{Li \leqq Cs < Na} \ll \underbrace{NH_4 < K < Rb}.$$

$$\text{Esculenta: } \underbrace{Li \leqq Cs < K \leqq Rb} \ll \underbrace{Na < NH_4}.$$

$$\text{Meerschweinchen: } \underbrace{Li \geqq Cs} > \underbrace{NH_4 > Na} > \underbrace{Rb \geqq K}.$$

Danach ergibt sich für die Spermatozoen von Temporarien und Meer-

[1]) Gellhorn, Pflügers Arch. **193**, 555 und 576 (1922); ferner ebenda **185**, 262 (1920).

[2]) Hirokawa (unter v. Fürth), Biochem. Zeitschr. **19**, 291 (1909).

[3]) Yamane, Journ. of the College of Agricult. Hokkaido Imp. Univ. **9**, 161 (1921).

schweinchen wiederum die durch die auffallende Stellung des *Cs* charakterisierte Kationenreihe[1]; aber die beiden Reihen laufen fast genau in dem entgegengesetzten Sinn. Die Wirkungsreihe für die Esculenten stellt demgegenüber ein Zwischenglied dar. Der Befund für die Meerschweinchenspermatozoen deckt sich mit den Angaben von Hirokawa für Rattenspermatozoen.

Die Schädlichkeit der Erdalkalien steigt nach Gellhorn in der Reihenfolge: $Mg < Ca \leqq Ba \leqq Sr$.

Die Beinträchtigung der Beweglichkeit durch die Salze hat auch einen entsprechend nachteiligen Einfluß auf die Befruchtung. Gellhorn[2]) exponierte Temporaria-Spermatozoen für verschieden lange Zeit den $\frac{n}{40}$-Salzlösungen und versuchte dann Eier mit ihnen zu befruchten. Nach 35—40 Minuten (*a*) und 100 Minuten (*b*) langer Vorbehandlung gestaltete sich die Entwicklung so, wie in der folgenden Tabelle angegeben ist:

Chloride	Gesamtzahl der Eier		Zahl der entwickelten Eier		Prozentsatz der entwickelten Eier	
	a	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*
Cs	33	36	13	35	39	97
NH_4	30	34	0	0	0	0
Rb	30	30	0	0	0	0
K	30	31	0	0	0	0
Na	33	30	12	0	36	0
Li	33	30	20	17	60	56

Die Befruchtung wird nach diesen und ähnlichen Versuchen gehemmt in der Reihenfolge: $\underbrace{Li \leqq Cs < Na} \ll \underbrace{NH_4 < K \leqq Rb}$. Wieder ist die Stellung des *Cs* ganz auffallend.

Alle diese an den Flimmerzellen und den Spermatozoen gewonnenen Ergebnisse rechtfertigen abermals den Standpunkt, die Wirkung der Salze in einer Kolloidzustandänderung zu erblicken. Außer der Geltung der Kationenübergangsreihe und der Reihenumkehr kann dafür auch noch angeführt werden, daß nach Lillie die Arenicolacilien durch die reinen Salzlösungen, besonders durch *Li* und *Na* im Verein mit *Cl*, *Br*, *J* und NO_3, geradezu verflüssigt werden[3]).

[1]) Siehe auch Gellhorn, Pflügers Arch. **200,** 552 (1923).

[2]) Gellhorn, Pflügers Arch. **196,** 358 und 374 (1922).

[3]) Beiläufig sei die Beeinflussung von noch einer rhythmischen Bewegung erwähnt; nach Bethe (Pflügers Arch. **127,** 219 (1909) begünstigen die Anionen der *Na*-Salze den rhythmischen Schlag der Medusen in der Reihenfolge: $SO_4 > Cl > Br > NO_3$.

Einfluß der Alkali- und Erdalkalisalze auf den Nerven. Die Einwirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf den Nerven ist weniger genau untersucht, als die Einwirkung auf den Muskel, und was an Ergebnissen vorliegt, ist weniger klar. Der Hauptgrund ist darin zu erblicken, daß die Neurofibrillen durch ihre verschiedenen schwer durchgängigen Umscheidungen dem Einfluß der Salze weit mehr entzogen sind als die Muskelfasern, so daß ein Konzentrationsausgleich mit dem geänderten Medium sich nur sehr langsam durch die Scheiden hindurch vollziehen kann[1]. So viel kann man aber sagen, daß, was den Anteil der Alkali- und Erdalkalisalze an der Erhaltung der Erregbarkeit anlangt, sie offenbar genau die gleiche Rolle spielen, wie bei den Muskeln (Overton). Wie diese, verlieren auch die Nerven in einer isotonischen Zuckerlösung ihre Erregbarkeit, und sie gewinnen sie nur durch Zuführung zweier Alkalien, *Na* und *Li*, zurück. Bei Übertragung in die isotonischen Chloridlösungen erlischt die Erregbarkeit in folgender Reihenfolge: $K > Rb > Cs > Li > Na$. Daß *K* ein starkes Nervengift ist, ist schon lange bekannt[2]. Die genannte Kationenfolge ist wieder die von der Kolloidchemie her bekannte. — Auch in den isotonischen Lösungen der Erdalkalien *Ca*, *Sr*, *Mg* sinkt die Erregbarkeit bald auf Null ab; nur $BaCl_2$ erzeugt zunächst auch heftige Muskelzuckungen von dem in die Lösung eintauchenden Nerven aus (Mathews)[3]. — Die Anionen wirken in der Reihenfolge $SO_4 < Cl < Br < J$ erregbarkeitsvermindernd (Grützner[4], Brodsky[5]).

Verwendet man höhere Konzentrationen der Salze, so üben sie auch eine Reizwirkung auf den Nerven aus; wieweit bei Verwendung der hypertonischen Lösungen osmotische Vorgänge und die verschiedene Diffusibilität der Salze mitspielen, ist schwer abzuschätzen. — Läßt man einen motorischen Nerven (den Ischiadicus eines Froschgastrocnemiuspräparats) in die Lösungen der verschiedenen Chloride eintauchen[6], so ist die Reizwirkung unter den Alkalien am größten beim *Cs*, dann folgen der Reihe nach *Rb*, *K*, *Na*, *Li*; von Erdalkalien reizt am stärksten *Ba*, dann *Sr* und *Ca*. Die Reihenfolge

---

[1] Siehe Overton, Pflügers Arch. **105**, 251 (1904).

[2] Ranke, die Lebensbedingungen des Nerven, Leipzig 1868; ferner Biedermann, Sitzungsber. d. k. Akad. Wien III. 27. 1881.

[3] Mathews, Science **17**, 729 (1903), Amer. Journ. of physiol. **11**, 455 (1904).

[4] Grützner, Pflügers Arch. **53**, 83 (1893).

[5] Brodsky, Dissertation Zürich 1908.

[6] Grützner, l. c., Mathews l. c. und Science **15**, 492 (1902); Loeb, Journ. of biol. chem. **25**, 377 (1016).

ist hier also die der Atomgewichte. (Nach Loeb sind auffallenderweise auch Tetraäthylammoniumsalze durch starke Reizwirkung ausgezeichnet und zwar im Gegensatz zu den Tetramethylammonium-, den Amin- und Ammoniumsalzen.) Die Reizwirkung der Anionen nimmt etwa in der Reihe $Cl < Br < J < F$, SO_4, Oxalat < Citrat zu.

Auch die rezeptorischen Nerven sind geprüft worden. Grützner[1]) nahm die Reizung in der Weise vor, daß er bei Menschen eine kleine Hautwunde erzeugte und die Wundfläche mit den Salzlösungen benetzte; der Reizwert wurde dann nach der Stärke der brennenden Empfindung und der Geschwindigkeit ihres Zustandekommens beurteilt. Die Wirkung stufte sich folgendermaßen ab: $Cs > Rb$, $K > Na > Li$. Ferner löste Grützner von der Haut von Fröschen oder auch von dem zentralen Stumpf eines durchschnittenen Nerven Fluchtreflexe aus und kam so zu der Kationenabstufung: Ca, Sr, Ba, $Mg > K > Na$, Li; die Anionenreihe deckt sich ungefähr mit der beim motorischen Nerven festgestellten. Ob die wirksameren Anionen durch Ca-Fällung erregen, ist nach den (S. 635) für den Muskel angegebenen Erfahrungen unsicher.

Einfluß der Salze aufs mikroskopische Bild der Nerven. Um der Anschauung von der Bedeutung des Kolloidzustandes für die Erregbarkeit einen festeren Boden zu geben, habe ich bei den Froschnerven nach einem Ausdruck der Erregbarkeitsverhältnisse im mikroskopischen Bilde gesucht[2]). Ischiadici, welche mit ihren Gastrocnemii in Verbindung standen, wurden (meist für 24 Stunden) in die verschiedenen isotonischen Salzlösungen eingetaucht, dann auf dem Objektträger zerzupft und nach Bethe[3]) primär gefärbt. Eine erste Serie von Versuchen zeigte, daß je nach der Natur des Salzes, welches auf den Nerven gewirkt hatte, zwar die einzelnen Bilder der Nervenfasern differierten, daß aber eine Beziehung zu den Abstufungen der Erregbarkeit nicht daraus abzulesen war. Es ergab sich nämlich, daß je nach der durch die Salzbehandlung zustande gekommenen Körnigkeit der Markscheidensubstanz zwei leidlich gesonderte Gruppen von Salzen zu unterscheiden waren, nämlich Sulfate, Phosphate und Tartrate der Alkalien einerseits, Chloride und Bromide andererseits; eine Grenzstellung nahmen die Acetate ein; die Natur des Kations war ziemlich gleichgültig. Dieser Anordnung der Salze sind wir schon mehrmals begegnet, zuletzt bei der Besprechung der beiden Gruppen der Kaliumsalze und ihrer Wirkung auf die Muskeln (S. 631). Wir sahen, daß auch diese Anordnung ihr kolloidchemisches Analogon hat, daß der zugehörige Kolloidvorgang mit der Erregung aber wohl nichts zu tun hat. Dasselbe ist hier anzunehmen. Deshalb wurde in einer zweiten Versuchsserie durch eine leichte, hier nicht näher zu schildernde Modifikation in der Präparatanfertigung eine besonders prägnante Färbung der Achsenzylinder angestrebt, welche folgendes ergab: erstens zeigten die

---

[1]) Grützner, Pflüg. Arch. **58**, 69 (1894); s. auch Loeb, Pflüg. Arch. **91**, 248 (1902).

[2]) Höber, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 390 (1905). (Versuche von Grünspun).

[3]) Bethe, Allgemein. Anatomie u. Physiologie d. Nervensystems 1903, S. 125ff.

Einfluß der Alkali- und Erdalkalisalze auf den Nerven. Die Einwirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf den Nerven ist weniger genau untersucht, als die Einwirkung auf den Muskel, und was an Ergebnissen vorliegt, ist weniger klar. Der Hauptgrund ist darin zu erblicken, daß die Neurofibrillen durch ihre verschiedenen schwer durchgängigen Umscheidungen dem Einfluß der Salze weit mehr entzogen sind als die Muskelfasern, so daß ein Konzentrationsausgleich mit dem geänderten Medium sich nur sehr langsam durch die Scheiden hindurch vollziehen kann[1]. So viel kann man aber sagen, daß, was den Anteil der Alkali- und Erdalkalisalze an der Erhaltung der Erregbarkeit anlangt, sie offenbar genau die gleiche Rolle spielen, wie bei den Muskeln (Overton). Wie diese, verlieren auch die Nerven in einer isotonischen Zuckerlösung ihre Erregbarkeit, und sie gewinnen sie nur durch Zuführung zweier Alkalien, *Na* und *Li*, zurück. Bei Übertragung in die isotonischen Chloridlösungen erlischt die Erregbarkeit in folgender Reihenfolge: $K > Rb > Cs > Li > Na$. Daß *K* ein starkes Nervengift ist, ist schon lange bekannt[2]. Die genannte Kationenfolge ist wieder die von der Kolloidchemie her bekannte. — Auch in den isotonischen Lösungen der Erdalkalien *Ca*, *Sr*, *Mg* sinkt die Erregbarkeit bald auf Null ab; nur $BaCl_2$ erzeugt zunächst auch heftige Muskelzuckungen von dem in die Lösung eintauchenden Nerven aus (Mathews)[3]. — Die Anionen wirken in der Reihenfolge $SO_4 < Cl < Br < J$ erregbarkeitsvermindernd (Grützner[4], Brodsky[5]).

Verwendet man höhere Konzentrationen der Salze, so üben sie auch eine Reizwirkung auf den Nerven aus; wieweit bei Verwendung der hypertonischen Lösungen osmotische Vorgänge und die verschiedene Diffusibilität der Salze mitspielen, ist schwer abzuschätzen. — Läßt man einen motorischen Nerven (den Ischiadicus eines Froschgastrocnemiuspräparats) in die Lösungen der verschiedenen Chloride eintauchen[6], so ist die Reizwirkung unter den Alkalien am größten beim *Cs*, dann folgen der Reihe nach *Rb*, *K*, *Na*, *Li*; von Erdalkalien reizt am stärksten *Ba*, dann *Sr* und *Ca*. Die Reihenfolge

---

[1] Siehe Overton, Pflügers Arch. **105**, 251 (1904).

[2] Ranke, die Lebensbedingungen des Nerven, Leipzig 1868; ferner Biedermann, Sitzungsber. d. k. Akad. Wien III. 27. 1881.

[3] Mathews, Science **17**, 729 (1903), Amer. Journ. of physiol. **11**, 455 (1904).

[4] Grützner, Pflügers Arch. **53**, 83 (1893).

[5] Brodsky, Dissertation Zürich 1908.

[6] Grützner, l. c., Mathews l. c. und Science **15**, 492 (1902); Loeb, Journ. of biol. chem. **25**, 377 (1016).

ist hier also die der Atomgewichte. (Nach Loeb sind auffallenderweise auch Tetraäthylammoniumsalze durch starke Reizwirkung ausgezeichnet und zwar im Gegensatz zu den Tetramethylammonium-, den Amin- und Ammoniumsalzen.) Die Reizwirkung der Anionen nimmt etwa in der Reihe $Cl < Br < J < F$, SO_4, Oxalat < Citrat zu.

Auch die rezeptorischen Nerven sind geprüft worden. Grützner[1]) nahm die Reizung in der Weise vor, daß er bei Menschen eine kleine Hautwunde erzeugte und die Wundfläche mit den Salzlösungen benetzte; der Reizwert wurde dann nach der Stärke der brennenden Empfindung und der Geschwindigkeit ihres Zustandekommens beurteilt. Die Wirkung stufte sich folgendermaßen ab: $Cs > Rb$, $K > Na > Li$. Ferner löste Grützner von der Haut von Fröschen oder auch von dem zentralen Stumpf eines durchschnittenen Nerven Fluchtreflexe aus und kam so zu der Kationenabstufung: Ca, Sr, Ba, $Mg > K > Na$, Li; die Anionenreihe deckt sich ungefähr mit der beim motorischen Nerven festgestellten. Ob die wirksameren Anionen durch Ca-Fällung erregen, ist nach den (S. 635) für den Muskel angegebenen Erfahrungen unsicher.

Einfluß der Salze aufs mikroskopische Bild der Nerven. Um der Anschauung von der Bedeutung des Kolloidzustandes für die Erregbarkeit einen festeren Boden zu geben, habe ich bei den Froschnerven nach einem Ausdruck der Erregbarkeitsverhältnisse im mikroskopischen Bilde gesucht[2]). Ischiadici, welche mit ihren Gastrocnemii in Verbindung standen, wurden (meist für 24 Stunden) in die verschiedenen isotonischen Salzlösungen eingetaucht, dann auf dem Objektträger zerzupft und nach Bethe[3]) primär gefärbt. Eine erste Serie von Versuchen zeigte, daß je nach der Natur des Salzes, welches auf den Nerven gewirkt hatte, zwar die einzelnen Bilder der Nervenfasern differierten, daß aber eine Beziehung zu den Abstufungen der Erregbarkeit nicht daraus abzulesen war. Es ergab sich nämlich. daß je nach der durch die Salzbehandlung zustande gekommenen Körnigkeit der Markscheidensubstanz zwei leidlich gesonderte Gruppen von Salzen zu unterscheiden waren, nämlich Sulfate, Phosphate und Tartrate der Alkalien einerseits, Chloride und Bromide andererseits; eine Grenzstellung nahmen die Acetate ein; die Natur des Kations war ziemlich gleichgültig. Dieser Anordnung der Salze sind wir schon mehrmals begegnet, zuletzt bei der Besprechung der beiden Gruppen der Kaliumsalze und ihrer Wirkung auf die Muskeln (S. 631). Wir sahen, daß auch diese Anordnung ihr kolloidchemisches Analogon hat, daß der zugehörige Kolloidvorgang mit der Erregung aber wohl nichts zu tun hat. Dasselbe ist hier anzunehmen. Deshalb wurde in einer zweiten Versuchsserie durch eine leichte, hier nicht näher zu schildernde Modifikation in der Präparatanfertigung eine besonders prägnante Färbung der Achsenzylinder angestrebt, welche folgendes ergab: erstens zeigten die

[1]) Grützner, Pflüg. Arch. **58,** 69 (1894); s. auch Loeb, Pflüg. Arch. **91,** 248 (1902).
[2]) Höber, Zentralbl. f. Physiol. **19,** 390 (1905). (Versuche von Grünspun).
[3]) Bethe, Allgemein. Anatomie u. Physiologie d. Nervensystems 1903, S. 125ff.

Achsenzylinder Abstufungen in der Intensität der Färbung; zweitens variierte ihre Form von ganz dünnen Fäden bis zu breiten Bändern. Werden mit Plus-Minuszeichen Form und Färbung der Achsenzylinder nach Kochsalzbehandlung, mit Pluszeichen die schmalen stark gefärbten, mit Minuszeichen die aufgelockerten, helleren Achsenzylinder markiert, so ordnen sich nach ihrem Einfluß aufs mikroskopische Bild die Salze so, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist:

	K	NH_4	Li	Na
Tartrat	— —			± bis +
SO_4	— —	— —	—	± bis +
CH_3COO	— —		± bis —	±
Cl }	— — bis — — —	— — bis — — —	—	±
Br }				±

Vergleicht man hiermit die für die Konservierung der Nervenerregbarkeit maßgebenden Reihen auf S. 646, so zeigt sich Übereinstimmung. Soweit man also aus den bis jetzt vorliegenden, freilich noch unzureichenden Daten Schlüsse ziehen kann, läßt sich, wie für den Muskel, *auch für den Nerven der Satz aufstellen, daß die Erregbarkeit an einen bestimmten Lösungs-, bzw. Quellungszustand bestimmter Kolloide gebunden ist, und daß Auflockerung, bzw. vermehrte Auflösung derselben gleichbedeutend ist mit Vernichtung der Erregbarkeit.*

Einfluß einiger organischer Anionen. Schließlich ist noch einiges Wenige über die *Wirkung organischer Neutralsalze* zu sagen. Von solchen kommen, wenn man es mit reinen Salz- oder richtiger Ionenwirkungen zu tun haben will, in erster Linie die Salze starker Basen mit starken Säuren in Betracht; denn sie sind auf alle Fälle in der Tendenz zur Dissoziation mit den anorganischen Neutralsalzen zu vergleichen. Aber erfahrungsgemäß sind auch die Salze mäßig starker Säuren mit starken Basen und die mäßig starker Basen mit starken Säuren weitgehend dissoziiert, die Lösungen also neutral, nicht durch Hydrolyse alkalisch oder sauer (S. 72 und 90).

Von organischen Ionen sind nun bisher nur die *Anionen organischer Säuren* so weit in physikochemischen und in physiologischen Experimenten verwendet worden, daß gefragt werden kann, ob die Hypothese der Wirkung der Salze über die Kolloide, welche im übrigen in diesem Kapitel als Wegweiser diente, sich auch hier bewährt. Über die Wirkung von Tartrat, Azetat, Rhodanid sind bereits mehrfach Angaben gemacht. Ordnen wir nun diese zusammen mit Erfahrungen, welche ich[1]) teils beim Studium der Hämolyse, teils bei der Unter-

[1]) Höber, Pflügers Arch. **134,** 311 (1910); auch Höber u. Waldenberg, ebenda **126,** 331 (1909) und Höber, Zeitschr. f. physik. Chem. **70,** 134 (1909). Siehe ferner: Matsuo (unter Höber), Pflügers Arch. **200,** 132 (1923).

suchung des Einflusses der Salze auf die Erregbarkeit und den Ruhestrom des Muskels gemacht habe, und mit Erfahrungen von Collett[1]) über die Giftigkeit organischer Na-Salze für Infusorien (Paramaecium, Euplotes), so erhält man folgende Reihen:

Erzeugung von Ruhestrom durch Na- und Li-Salze:
$Cl <$ Valerian., Butyr., Propion., Acet., Form. $< SO_4$, Tartr.

Verminderung der Erregbarkeit vom Muskel durch Na- und Li-Salze:
$Cl <$ Valerian., Butyr., Propion., Acet., Form. $< SO_4 <$ Tartr. $<$ Citrat.

Begünstigung der Hämolyse:
$J >$ Form.·Acet. $> Cl > SO_4$.

Giftigkeit für Paramaecium:
Lactat, Cl, Valerian., Form. $<$ Citrat $<$ Tartrat.

Giftigkeit für Euplotes:
Lact., Valerian, Form. $<$ Tartrat $<$ Citrat.

Begünstigung der Hitzekoagulation von Eiweiß:
$Cl <$ Acet. $<$ Butyr. $<$ Propion. $<$ Form. $SO_4 <$ Tartr.

Fällung von Lecithin:
$Cl <$ Acet. $<$ Propion., Form. $< SO_4$.

Bei der Beeinflussung der elektrischen Eigenschaften und der Erregbarkeit des Muskels handelt es sich um annähernd reversible Wirkungen. Fortgelassen sind die Beobachtungen mit Benzoat und Salicylat, deren Wirkungen, nach Erfahrungen am Muskel zu urteilen, komplexer Natur und dazu irreversibel sind.

Man sieht, daß die verschiedenen für physikochemische und für physiologische Vorgänge gültigen Reihen im großen ganzen miteinander übereinstimmen.

Zusammenfassung. Überblicken wir noch einmal die bisher mit reinen Salzlösungen gesammelten Erfahrungen, so kann man wohl sagen, daß die kolloidchemische Theorie ihrer Wirkung auf einer recht sicheren Basis ruht. Seit ich durch meine Messungen der Salzruheströme am Muskel und meine Beobachtungen über die Salzhämolyse zu dem Vergleich der unterschiedlichen Funktions- und Strukturbeeinflussungen mit den Hofmeisterschen Reihen geführt und namentlich auch durch die Eigenart der physiologischen Alkalikationenreihe mit ihrer charakteristischen Stellung des Cs und durch ihre Deutbarkeit als Übergangsreihe (S. 278) in der kolloidchemischen Auffassung der Salzwirkungen bestärkt wurde, ist das zur Prüfung der Hypothese geeignete Material sehr vermehrt worden, und auf den vorangegangenen Seiten ist gezeigt, daß die lyotropen Reihen, wie in den beiden genannten Fällen, so auch bei der Beeinflussung der

[1]) Collett, Journ. of exper. zool. **34,** 67 (1921).

Phagozytose, dem Chemotropismus und dem Stoffwechsel von Pflanzenzellen, dem Pigmentaustritt bei Meerestieren, der Parthenogenese von Seeigeleiern, der Muskelerregbarkeit, der Herztätigkeit, der Ballung von Chromatophoren, der Cilientätigkeit bei Flimmerepithel und Spermatozoen, der Nervenerregbarkeit wiedergefunden sind. Insbesondere ist auch die bisher kaum anders als kolloidchemisch deutbare *Cs*-Stellung bei einer größeren Anzahl dieser physiologischen Beeinflussungen von neuem aufgefunden worden.

Aber die vorausgegangenen Betrachtungen haben auch noch weitere Anhaltspunkte für die Wertung der Salzeinflüsse als Wirkungen auf die Kolloide geliefert. Seit ich, wiederum bei den Untersuchungen über die Salzruheströme, zum erstenmal auf die Umdrehung der Ionenreihen aufmerksam wurde und sie mit entsprechenden Umdrehungen bei kolloidchemischen Vorgängen (S. 277) in Parallele stellte, ist man bei physiologischen Untersuchungen auch diesem merkwürdigen Phänomen immer wieder begegnet, ohne daß freilich bis heute der offenbar zugrundeliegende Kolloidprozeß durchsichtig geworden ist. Eine Erklärung von Seiten der Kolloidchemie haben dann vor allem auch die Einflüsse der Salze auf die elektrische Ladung, die Agglutination und die Lyse der Zellen erhalten, und endlich sind wir hier auch der Wertigkeitsregel der Kolloidchemie besonders bei Untersuchung an Pflanzenzellen und an Muskeln von neuem begegnet.

Aber es ist nicht bloß eine äußerliche Beziehung zwischen Physiologie und Kolloidchemie hergestellt, sondern die Anlehnung an die letztere hat auch zu mehr oder weniger guten Erklärungen der physiologischen Salzwirkungen geführt. Die Permeabilitätssteigerung, die viele der reinen Salzlösungen bei Blutkörperchen, Pflanzenzellen, Seeigeleiern, Fischen u. a. bewirken, ließ sich als Folge einer Auflockerung der Oberflächen-, zum Teil wohl auch Binnenkolloide der Zellen betrachten; diese Auflockerung kann bei Cilien geradezu zur Verflüssigung führen, und auch für die Änderung der Erregbarkeit von Muskeln ließ sich wahrscheinlich machen, daß sie von einer durch Aufquellung bedingten Permeabilitätssteigerung herzuleiten ist.

In der folgenden zweiten Hälfte dieses Kapitels, die von den Wirkungen von Salzkombinationen handelt, werden wir nun den so gewonnenen theoretischen Standpunkt noch weiter sichern können.

Die Schädlichkeit der reinen Salzlösungen und die Ringersche Lösung. Das bis hierher eingeschlagene Verfahren, die Bedeutung der Salze für die Lebensvorgänge durch Versuche mit den Lösungen einzelner Salze zu erkennen, ist unphysiologisch; denn wo überhaupt die

Zellen von einem salzhaltigen Milieu gebadet werden, da handelt es sich um eine Salzmischung, und wo, wie etwa beim höheren Tier, durch die Art der Ernährung Möglichkeiten für die Störung der normalen Salzmischung bestehen, da sehen wir, daß der Organismus mit Hilfe seiner resorbierenden und sezernierenden Organe dafür sorgt, daß die Störung vermieden oder rasch überwunden wird (siehe Kapitel 11). Die reinen Salzlösungen als anorganisches Milieu bewirken in der Tat immer, wie der erste Abschnitt dieses Kapitels gelehrt hat, abnorme Zustände, wie etwa eine abnorme Permeabilität bei den Pflanzenzellen, Cytolyse bei Eiern, Änderungen des normalen osmotischen Innendrucks bei Fischen. Wegen ihrer Offensichtigkeit sind aber besonders allgemein und lange bekannt die fibrillären Zuckungen des Muskels und der Stillstand des Herzens vom Frosch, wenn sie in reine isotonische Kochsalzlösung eingelegt werden, und hier zeigte Sidney Ringer[1]) in berühmten Untersuchungen, daß beide Schädigungen durch Zusatz kleiner Mengen von $K^{\cdot}$ und $Ca^{\cdot\cdot}$, so wie sie etwa im Blut auch enthalten sind, vermieden werden können. Seitdem ist die »physiologische« Kochsalzlösung durch die Ringersche Lösung ersetzt, welche, je nachdem sie für Frosch- oder Säugerorgane verwendet wird, etwa die Zusammensetzung von 0·65—0·95 % $NaCl$ + 0·02 % KCl + 0·02 % $CaCl_2$ erhält; dazu wird zur Herstellung einer geeigneten Reaktion häufig noch 0·01—0·1 % $NaHCO_3$ hinzugefügt.

Mit diesen Untersuchungen war ein natürlicher Anschluß der Erfahrungen der Tierphysiologen an die der Pflanzenphysiologen gewonnen, welche als »Nährlösungen« schon länger die Lösungen bestimmter Salzgemische kannten, in denen eine optimale Entwicklung der Pflanzen zu erzielen ist. Freilich spielen die Ionen in diesen Lösungen in mancher Hinsicht eine ganz andere Rolle, als die Ionen der Ringerschen Lösung; denn die SO_4-, HPO_4-, HCO_3-, NO_3-, NH_4-, Mg- und Fe-Ionen werden zum Aufbau der organischen Körpersubstanz der Pflanzen verarbeitet und sind Nahrungssubstanzen im gebräuchlichen Sinn des Wortes. Aber die weiteren Bestandteile der Nährlösungen, die K- und Ca-, oft auch die Na- und Mg-Ionen, nehmen denselben Rang ein, wie die Kationen in Ringers Lösung, und hier wie dort ist das Problem ihres Wertes für den Zellhaushalt das gleiche.

Auch die Erforschung dieses Problems ist mit der gleichen Methode zunächst von den Pflanzen-, dann von den Tierphysiologen versucht

---

[1]) S. Ringer, Journ. of physiol. **3,** 380 (1882); **4,** 29, 222 u. 370 (1883); **7,** 118 u. 291 (1886).

worden. Diese Methode besteht erstens im Studium der Wirkungen, welche der Ausschluß des einen oder anderen der bekannten Bestandteile des anorganischen Nährmediums auf das Fortkommen des Organismus ausübt, und zweitens in der Prüfung der Frage, ob das eine oder andere Ion durch ein drittes, eventuell körperfremdes, chemisch ähnliches Ion vertreten werden kann. So kam die ziemlich scharfe Definierung der Zusammensetzung der Nährmedien für Bakterien, für Sproßpilze, für die höheren Pilze und andere Pflanzen durch die Untersuchungen von Naegeli, Molisch, Pasteur, Raulin, O. Loew, Winogradsky u. a. zustande[1]), und so stellte Curt Herbst[2]) durch ausgezeichnete Untersuchungen fest, daß für die Entwicklung der befruchteten Eier von Seeigeln zu Larven und für ihre Lebenserhaltung durchaus unentbehrlich sind: Na, K, Ca, Mg, Cl, SO_4, HCO_3 und ein geringfügiger Überschuß an OH-Ionen über die H-Ionen, daß höchstens K durch Rb oder Cs einigermaßen, Cl nur wenig zureichend durch Br vertreten werden kann, und daß für jeden einzelnen Bestandteil im Verhältnis zu den übrigen Konzentrationsoptima existieren.

Beim Überblicken dieser Reihe notwendiger Stoffe, welche übrigens natürlich nichts weiter ist, als die Zahl der Komponenten des normalen Meerwassers, welches nach van't Hoff[3]) und anderen[4]) neben wechselnden Mengen CO_2 auf 100 Moleküle $NaCl$ etwa 2·2 KCl, 7·8 $MgCl_2$, 3·8 $MgSO_4$ und 2·3 $CaCl_2$ enthält, fällt wohl sofort die Ähnlichkeit mit den Komponenten der Ringerschen Lösung auf, unter denen nur das Mg und das SO_4 des Meerwassers fehlt. Aber noch mehr: rechnet man die Salze der Ringerschen Lösung auf molekulare Verhältnisse um, so findet man:

für die Lösung mit 0·65 % $NaCl$
auf 100 Moleküle $NaCl$ 2·4 KCl, 1·6 $CaCl_2$,
für die Lösung mit 0·95 % $NaCl$
auf 100 Moleküle $NaCl$ 1·7 KCl, 1.1 $CaCl_2$,

das heißt: das Verhältnis der einzelnen Ionenkonzentrationen ist in der Ringerschen Lösung ganz ähnlich dem Verhältnis der entsprechenden Ionen im Meerwasser. Man kann also geradezu sagen, daß die Organe

---

[1]) Siehe darüber: Czapek, Biochemie der Pflanzen, Bd. II.

[2]) C. Herbst, Arch. f. Entwicklungsmechanik **5**, 650 (1897); **7**, 486 (1898), **11**, 617 (1901) u. **17**, 306 (1904). Ähnliche Untersuchungen siehe J. Loeb, Pflügers Arch. **97**, 394 (1903) u. **101**, 340 (1904).

[3]) van't Hoff, Bildung der ozeanischen Salzablagerungen. Braunschweig 1905, Heft 1.

[4]) Siehe dazu Bethe, Pflügers Arch. **124**, 541 (1908).

der Wirbeltiere am besten von einer Art Meerwasser konserviert werden, oder vielmehr, da die Zusammensetzung der Ringerschen Lösung ja auch nur in der möglichsten Anpassung an die normalen Mischungen in den Säften ihre Ursache hat, daß die Organe der Wirbeltiere während des Lebens stets von einer Art Meerwasser bespült sind. Deshalb ist auch öfter versucht worden, die in den Experimenten verwendeten Salzlösungen dem Meerwasser, bzw. den Säften noch mehr anzupassen; eine an Herz- und Darmpräparaten vielfach erprobte Lösung ist z. B. von Tyrode angegeben; sie enthält:

$$0{\cdot}8\,\%\ NaCl + 0{\cdot}1\,\%\ NaHCO_3 + 0{\cdot}02\,\%\ KCl + 0{\cdot}02\,\%\ CaCl_2 + 0{\cdot}01\,\%\ MgCl_2 + 0{\cdot}005\,\%\ NaH_2PO_4$$ [1].

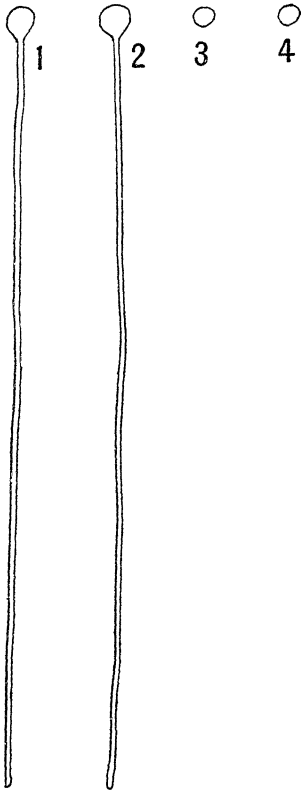
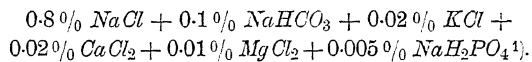



Abb. 91.
25 tägiges Wachstum bei Zoosporen von Vaucheria.
1. in destill. Wasser,
2. in 0·01-mol. $NaCl$ + 0·0001-mol. $CaCl_2$,
3. in 0·01-mol. $NaCl$,
4. in 0·01-mol. $CaCl_2$.

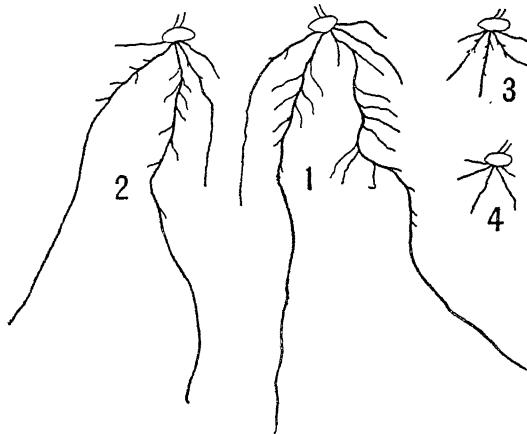



Abb. 92.
Wurzelwachstum beim Weizen.
1. in 0·12-mol. $NaCl$ + 0·0026-mol. KCl + 0·0012-mol. $CaCl_2$,
2. in 0·12-mol. $NaCl$ + 0 0012-mol. $CaCl_2$,
3. in 0·12-mol. $CaCl_2$,
4. in 0·12-mol. $NaCl$.

Wir haben hiernach allen Grund, anzunehmen, daß irgendein zunächst unbekannter Zustand oder Vorgang, welcher mit dem Leben des Protoplasmas der höheren Tiere und der niederen Meerestiere aufs

---

[1]) Siehe ferner: Göthlin, Skand. Arch. **12,** 1 (1902); Barkan, Broemser und A. Hahn, Zeitschr. f. Biol. **74,** 1 (1921); A. Fleisch, Arch. f. exper. Path. **94,** 22 (1922).

engste verknüpft ist, an das Zusammenwirken einer ganz bestimmten Kombination von Salzen gebunden ist.

Aber auch die Zellen der Süßwassertiere scheinen dem gleichen Gesetz der bestimmten physiologischen Ionenmischung unterworfen. Wolfgang Ostwald[1]) zeigte, daß der im Süßwasser lebende Gammarus pulex (de Geer) gegen die Gesamtheit der Salze des Meerwassers wenig empfindlich ist — in einer Mischung von $^4/_5$ Meerwasser und $^1/_5$ destilliertem Wasser lebt er noch gerade so lange wie in seinem gewöhnlichen Medium, und selbst reines Meerwasser verträgt er 3 bis 4 Tage lang —, daß aber jede Ausschaltung eines der Meerwasserkomponenten die Lebensdauer verkürzt. So steigt die Giftigkeit der folgenden fünf Lösungen, wenn sie die einzelnen Salze in den normalen Relationen enthalten, von der ersten bis zur fünften an:

1. $NaCl + KCl + CaCl_2 + MgSO_4 + MgCl_2$
2. $NaCl + KCl + CaCl_2 + MgSO_4$
3. $NaCl + KCl + CaCl_2$
4. $NaCl + KCl$
5. $NaCl$

Entsprechendes gilt für Süßwasser- und Landpflanzen. Namentlich nach den Untersuchungen von Osterhout[2]) vertragen Algen, Equisetaceen, Lebermoose, Gramineen u. a. reine Salzlösungen sehr schlecht, dagegen gewisse Gemische in bestimmten Proportionen sehr gut. Das geht am klarsten aus den Abb. 91 und 92 hervor, welche die Resultate von Kulturen einer Alge und einer Graminee in verschiedenen Lösungen wiedergeben. Zu ähnlichen Ergebnissen kam bei Spirogyren Benecke[3]). Es kommt also offenbar auch den Protoplasten der Süßwasserorganismen irgendein Zustand oder Vorgang zu, welcher durch das eine bestimmte physiologische Ionengemisch ungefähr ebensogut konserviert werden kann, wie durch reines Wasser oder Süßwasser. Wenn wir nun nach einer Erklärung fragen, so ist es durch die vorhergehenden Darlegungen, aber fast noch mehr durch früher Gesagtes (siehe S. 279 u. 430ff.) nahegelegt, abermals die Kolloidchemie zu Rate zu ziehen, d. h. vor allem nachzusehen, ob bestimmte Kolloidzustandsänderungen, die in reinen Salzlösungen als Analoga der physiologischen Beeinflussungen vorkommen, in gewissen

[1]) Wo. Ostwald, Pflügers Arch. **106**, 568 (1905); ferner W. E. Garrey, Amer. Journ. of physiol. **39**, 313 (1916).

[2]) Osterhout, Journ. of Biol. chem. **1**, 363 (1905); Botan. Gazette **42**, 127 (1906); **44**, 259 (1907); **45**, 45 (1908); **54**, 532 (1912); Jahrb. f. wissenschaftl. Bot. **40**, 121 (1908).

[3]) Benecke, Ber. d. deutsch. botan. Ges. **25**, 322 (1907).

Salzgemischen nicht zu beobachten sind; wir werden dann finden, daß diese Prüfung sehr erfolgreich gewesen ist. Aber es ist auch von vornherein zu sagen, daß gegenüber einer ganzen Anzahl von Salzwirkungen der Versuch der kolloidchemischen Umdeutung vorerst versagt.

Der Einfluß von Elektrolytgemischen auf die Entwicklung befruchteter Funduluseier. Den stärksten Impuls zu allen kolloidchemischen Auffassungen physiologischer Elektrolytwirkungen gaben die höchst merkwürdigen Beobachtungen von J. Loeb[1]) an den befruchteten Eiern von Fundulus heteroclitus, einem kleinen Meeresteleostier, dessen Eignung zu Versuchen über den Einfluß der in seinem Milieu enthaltenen Salze schon früher (S. 626) erwähnt wurde. Wenn man nämlich die befruchteten Eier aus dem Meerwasser in eine reine Kochsalzlösung vom osmotischen Druck des Meerwassers, d. h. in eine ungefähr $^5/_8$-molare Kochsalzlösung versetzt, so sterben die Eier ab, kein einziges entwickelt sich zum Embryo. Man kann aber die reine Kochsalzlösung zu einem mehr oder weniger brauchbaren Entwicklungsmedium machen, wenn man ihr kleine Mengen von einem fast beliebigen Salz mit mehrwertigem Kation zusetzt; nicht etwa bloß von einem Salz des Kalziums oder Magnesiums oder überhaupt eines Erdalkalis, sondern auch von Salzen der Schwermetalle, und zwar existiert für jedes Salz eine optimale Konzentration. Die folgende Tabelle gibt dafür ein Beispiel:

Zusammensetzung des Mediums	Prozente der sich zum Embryo entwickelnden Eier
100 ccm $^5/_8\,m$ $NaCl$	0
100 ccm $^5/_8\,m$ $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{64}\,m$ $CoCl_2$	6
100 ccm $^5/_8\,m$ $NaCl$ + 2 ccm $^1/_{64}\,m$ $CoCl_2$	2
100 ccm $^5/_8\,m$ $NaCl$ + 4 ccm $^1/_{64}\,m$ $CoCl_2$	2
100 ccm $^5/_8\,m$ $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{64}\,m$ $CoCl_2$	50
100 ccm $^5/_8\,m$ $NaCl$ + 2 ccm $^1/_8\,m$ $CoCl_2$	88
100 ccm $^5/_8\,m$ $NaCl$ + 5 ccm $^1/_8\,m$ $CoCl_2$	62

Statt des Kobalts, wie in diesem Beispiel, kann man von zweiwertigen Kationen auch Mg, Ca, Sr, Ba, Ni, Mn, Zn, Pb, UO_2 verwenden; freilich sind die Salze lange nicht gleichwertig in der Fähigkeit, die Schädigung der reinen Kochsalzlösung zu paralysieren. Immerhin ist es erstaunlich, daß Salze, wie etwa die Blei- und Zinksalze, welche sonst als typische Protoplasmagifte gelten, überhaupt zur Aufbesserung der Lebensbedingungen nennenswert in Frage kommen. Die

[1]) J. Loeb, Amer. Journ. of physiol. **6**, 411 (1902); Pflügers Arch. **88**, 68 (1901).

folgende Tabelle gibt die Resultate an, die im günstigsten Fall erzielt werden können[1]):

Zusammensetzung des Mediums	Prozente der sich zum Embryo entwickelnden Eier
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$	0
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 2 ccm 1 *m* $BaCl_2$	90
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 2 ccm $^5/_{16}$ *m* $SrCl_2$	90
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 1·5 ccm $^3/_4$ *m* $Ca(No_2)_2$	80
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 2 ccm 1 *m* $MgCl_2$	75
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 2 ccm $^1/_8$ *m* $CoCl_2$	88
100 ccm $^{11}/_{16}$ *m* $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{128}$ *m* $ZnSO_4$	75
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{16}$ *m* $MnCl_2$	55
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 4 ccm $^1/_8$ *m* $NiCl_2$	5
100 ccm $^4/_8$ *m* $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{64}$ *m* $Pb(CH_3COO)_2$	17
100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{160}$ *m* $UO_2(NO_3)_2$	3

Die Kochsalzlösung durch Kupfer- und Quecksilbersalze zu entgiften, gelingt nicht.

Auch die drei- und vierwertigen Kationen $Al^{\cdot\cdot\cdot}$, $Cr^{\cdot\cdot\cdot}$ und $Th^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$ vermögen die $NaCl$-Schädigung bis zu einem gewissen Grade zu balancieren, vorausgesetzt, daß man sie in Spuren zusetzt; denn oberhalb eines sehr niedrigen Konzentrationsmaximums werden als Koagulationssymptome Trübungen der Eier sichtbar, und die Entwicklung wird gestört. So bringen 2 ccm einer $^1/_{192}$ *m* Lösung von $AlCl_3$ in 100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$-Lösung noch 39% der Funduluseier zur Entwicklung, 4 ccm nur noch 25%. Also nur Spuren sind wirksam oder jedenfalls Mengen, welche unterhalb der wirksamen Konzentrationen der zweiwertigen Kationen liegen. 25% der Eier entwickeln sich schon in einer Lösung von 100 ccm $^5/_8$ *m* $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{192}$ *m* $AlCl_3$, während von $ZnSO_4$ für den nämlichen Effekt 2 ccm einer $^1/_{128}$ *m* Lösung, von $BaCl_2$ 2 ccm einer $^1/_{32}$ *m* Lösung notwendig sind. Mit den dreiwertigen Ferriionen gelingt die Entgiftung nicht. Ebensowenig gelingt es, die Giftigkeit der $^5/_8$ *m* Kochsalzlösung durch irgendwelche Salze mit einwertigen Kationen zu beseitigen. Eine Ausnahme macht nur das H-Ion[2]).

An die Stelle des $NaCl$ kann nach J. Loeb[3]) auch irgendein anderes Alkalisalz treten.

Daß schließlich die Salze mit mehrwertigem Kation in denjenigen Konzentrationen, in denen sie mit $NaCl$ zusammen die Entwicklungsoptima bedingen, für sich allein in Wasser gelöst die Entwicklung total hemmen, bedarf wohl kaum der Erwähnung; es ist nur noch hinzu-

[1]) Siehe dazu: Loeb u. Gies, Pflügers Arch. **93**, 246 (1902).
[2]) Mathews, Amer. Journ. of physiol. **12**, 419 (1905).
[3]) J. Loeb, ebenda, **3**, 383 (1900), Journ. of biol. chem. **19**, 431 (1914).

zufügen, daß das nicht etwa auf einer Schädigung durch Hypotonie beruht, da die Funduluseier sich vermöge ihrer schon (S. 626) erwähnten osmotischen Eigenschaften ebenso gut in destilliertem wie in Meerwasser entwickeln können.

Alle diese Entgiftungen der reinen Kochsalzlösung durch fast beliebige Salze mit mehrwertigem Kation gelingen nun aber nur bei den von der Eimembran umhüllten Embryonen, nicht bei den ausgeschlüpften Fischchen; bei diesen ist die Entgiftung nur mit *Ca*, *Sr* und *Mg* möglich. Dies ist für die Theorie der Erscheinungen von größter Wichtigkeit.

Weitere Beispiele von Antagonismus zwischen ein- und mehrwertigen Kationen. Loeb bezeichnete die für die Entwicklung günstigen Salzgemische als physiologisch äquilibrierte Lösungen und die gegenseitige Kompensierung der Kationen als Ionenantagonismus. Wir wollen nun einige weitere Beispiele solches Antagonismus kennen lernen.

Lillie[1]), dessen Untersuchungen über die Wirkung reiner Salzlösungen auf die Cilien von Meerestieren früher (S. 644) beschrieben wurden, hat an den gleichen Objekten auch die Wirkung von Salzkombinationen untersucht. Bei den Arenicolalarven fand er folgendes: die ungemein schädliche Wirkung reiner *NaCl*-Lösungen konnte durch sämtliche durchprobierten Salze mit zweiwertigem Kation, mit der alleinigen Ausnahme des *Hg*, gemildert werden, indem die Cilien vor der Verflüssigung durch die Kochsalzlösung, also vor der Auflösung ihrer Kolloide bewahrt wurden; bei *m*/200 Lösungen stufte sich die Gegenwirkung gegen *m*/2 *NaCl*, mit der kräftigsten angefangen, in folgender Reihenfolge ab:

$$Mg,\ Ba,\ Ca,\ Sr,\ Mn,\ Fe,\ Co,\ Ni,\ Cd,\ Pb,\ Zn,\ Cu,\ UO_2.$$

Das ist im wesentlichen die Reihenfolge der elektrolytischen Lösungsdrucke (S. 108); wir werden darauf nachher zurückzukommen haben.

Von den dreiwertigen Kationen wirkten *Al*, *Cr* und *Fe* antitoxisch, ferner das vierwertige Thor.

Die Optima für den Antagonismus liegen für die Erdalkalisalze ungefähr bei *m*/400, für die zweiwertigen Schwermetallsalze bei *m*/1600, für die dreiwertigen bei *m*/25600, für das vierwertige bei *m*/100000 bis *m*/200000.

---

[1]) Ralph S. Lillie, American Journ. of physiol. **10**, 419 (1904) und **17**, 89 1906); ferner: **5**, 56 (1901) und **7**, 25 (1902).

Freilich sind die Optima nicht untereinander direkt vergleichbar; denn niemals war durch irgendeine Mischung von *NaCl* mit Thor- oder Aluminiumsalz der stundenlang andauernde Wimperschlag zu erzeugen, wie etwa durch eine günstige Kombination von *NaCl* mit *Co-*, *Mn-* oder *Zn*-Salz. Vielmehr gilt folgendes: die drei- und vierwertigen Kationen wirken zwar in so winzigen Dosen antitoxisch, wie in keinem einzigen Fall die zweiwertigen; aber die durch sie erzeugten Optima stehen erheblich hinter den günstigsten Einflüssen der zweiwertigen zurück.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem Kiemenepithel von Mytilus edulis. Lillie fand, daß die zweiwertigen Kationen in folgender Reihenfolge in abnehmendem Maße die Wirkung von Natriumsalzen auf das Mytilusepithel antagonistisch beeinflussen:

Mg, *Ba*, *Ca*, *Sr*, *Be*, *Mn*, *Fe*, *Co*, *Ni*, *Zn*, *Cd*, *Pb*.

Keinen antagonistischen Einfluß übten von zweiwertigen *Cu*, UO_2 und *Hg* aus. Dagegen wirkten von dreiwertigen günstig *Al*, *Cr* und *Fe*, von vierwertigen *Th* und *Sn*. Von einwertigen wirkten deutlich entgiftend nur die *H*-Ionen, dagegen nicht *K*, NH_4 und *Ag*. Die am stärksten antagonistisch wirkenden Mengen waren wiederum im allgemeinen um so kleiner, je höher die Wertigkeit und je niedriger der Lösungsdruck. Bei den Funduluseiern wurde festgestellt, daß alle an sich schädlichen Alkalisalze durch den Zusatz mehrwertiger Kationen mehr oder weniger entgiftet werden können. Zum Unterschied davon gelingt es bei den Mytiluszellen außer den *Na*-Salzen nur noch *Li*-Salze antagonistisch zu beeinflussen, nicht *K*- und NH_4-Salze.

Weitere Beispiele von antagonistischen Ionenwirkungen sind beim Muskel vom Frosch zu finden (Höber[1]). Wir hörten, daß manche Alkalisalze, insbesondere die *K*-Salze, den Muskel lähmen, und daß dies nach meinen Untersuchungen wahrscheinlich auf eine Auflockerung der Plasmahaut durch Quellung von an ihrem Aufbau beteiligten Kolloiden zurückzuführen ist. Diese Kalivergiftung läßt sich nun durch folgende mehrwertige Kationen, die an sich ebenfalls den Muskel lähmen, in absteigendem Maß hemmen: $Ca > Sr > Mg > Co$, *Ba*, $Mn > Ni$. Ein Beispiel gibt Abb. 93. Man sieht, wie der Muskel, der durch den Einfluß von physiologischer Kochsalzlösung mit einem Zusatz von 0·05 % *KCl* gelähmt wurde, durch *m*/500 $MnCl_2$ zu neuer Tätigkeit erweckt wird. Wenn man die Kalilähmung als Folge einer Auflockerung der Plasmahaut durch Quellung auffaßt, so wird man

---

[1]) Höber, Pflügers Arch. **166**, 531 (1917).

sinngemäß in der günstigen Wirkung der mehrwertigen Kationen eine Abdichtung durch Entquellung erblicken. — Ungeeignet zur Kompensierung des *K* sind *Cu*, *Fe*, UO_2, *Cd* und *Zn*.

Gerade so wie der Muskel verhält sich bei der Kalilähmung auch der Nerv des Frosches (Höber[1]).

Die angeführte Deutung der *K*-Wirkung auf den Muskel beruht in erster Linie auf meinen Messungen der Salzruheströme (S. 635); die

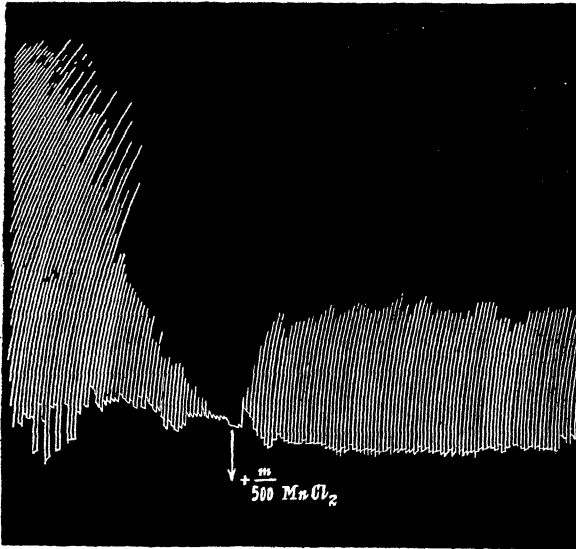



Abb. 93.

elektromotorische Wirksamkeit der Salze läßt sich eben im Anschluß an eine später zu erörternde Hypothese über das Zustandekommen der bioelektrischen Ströme (Kap. 10) als Folge einer Permeabilitätssteigerung der Plasmamembran auffassen. Ist dies richtig, dann müssen sich auch die Kaliströme des Muskels durch geeignete Zusätze von mehrwertigen Kationen abschwächen oder beseitigen lassen. Dies trifft nach meinen Messungen für *Ca*, *Sr*, *Ba*, *Co*, *Mn* und *Ni* auch zu. Ungeeignet waren wiederum *Cu*, UO_2 und *Cd*, sie verstärkten im Gegenteil den Kalistrom und machten ihn irreversibel.

Man kann den abdichtenden und damit permeabilitätsvermindernden Einfluß der zweiwertigen Kationen auch noch anderen Beobachtungen am Muskel entnehmen, nämlich der Feststellung, daß die Narkose der in einer Narkotikum-Ringerlösung liegenden Muskeln durch

[1]) Höber, Pflügers Arch. **182**, 104 (1920).

sie verstärkt wird. Denn da das vorige Kapitel lehrte, daß die Narkose mit einer Abnahme der Permeabilität einhergeht (S. 567 ff.), so kann die Steigerung der Narkose eine weitere Abnahme bedeuten. Auffällig ist, daß die zweiwertigen Kationen hier in der umgekehrten Abstufung wirken, wie bei der Kompensierung der Lähmung und des Ruhestromes durch *K*-Salz, nämlich, mit dem am stärksten wirkenden angefangen, in der Reihenfolge: $Ni > Co$, Mn, $Ba > Sr$, Ca. Darin können wir einen erneuten Hinweis auf die kolloidchemische Natur dieser Vorgänge erblicken, vielleicht einen Hinweis darauf, daß die Narkotika an einem anderen Kolloid angreifen als die *K*-Salze. (Siehe dazu S. 592.)

Endlich läßt sich feststellen, daß auch die fibrillären Muskelzukkungen, die durch Alkalisalze, besonders durch *Na*-Salz ausgelöst werden (S. 634), durch die zweiwertigen in der Reihenfolge: Ni, Co, $Mn > Ca$, $Mg > Sr > Ba$ gehemmt werden können (Höber l. c.[1])).

Ein Analogon zu den Muskeln bilden die Blutkörperchen. Bei ihnen ließ sich zeigen (Höber l. c.), daß die Hämolyse in ganz ähnlicher Weise zu beeinflussen ist wie die Muskellähmung, wobei die Kationen sich wieder in entgegengesetzter Rangfolge abstufen, je nachdem sie die Hämolyse durch Narkotikum oder durch Hypotonie verändern. Ohne auf Einzelheiten in dem Verlauf hier einzugehen, sei nur angegeben, daß die Hämolyse durch Narkotikum in der Reihenfolge: Ca, Sr, $Ba < Mg < Mn < Co < Ni$, die Hämolyse durch Hypotonie in der Reihenfolge: $Ni < Co$, Mn, $Ba < Mg < Sr < Ca$ gehemmt wird. Unbrauchbar zur Untersuchung waren Zn, UO_2 und Cd, weil sie die Blutkörperchen stark agglutinieren. Diese Feststellung weist den Weg für eine naheliegende Erklärung der vorher angeführten Unfähigkeit derselben Ionen, beim Muskel entgiftend zu wirken; sie bewirken offenbar nicht oder nicht bloß eine Abdichtung durch Entquellung, sondern eine Flockung, die das Gegenteil einer Abdichtung zur Folge hat. Wir werden hierauf später zurückkommen.

Die Bedeutung der Wertigkeit der antagonistisch wirkenden Kationen läßt sich besonders eindrucksvoll bei Verwendung von Komplexkationen demonstrieren; sie sind offenbar deshalb so geeignet für die physiologischen Untersuchungen, weil sie, selbst wenn sie mehr als zweiwertig sind, doch keine irreversible Kolloidflockung erzeugen, wie es leicht bei Ferriionen, den Ionen der seltenen Erden oder auch zweiwertigen, wie Cu oder UO_2 geschieht, sondern auf die Kolloide

[1]) Siehe dazu ferner: J. Loeb, Festschrift für A. Fick. Würzburg 1899, S. 99.

eher wie die Erdalkalien wirken (siehe dazu S. 274 u. 484). Ich (l. c.) untersuchte u. a. den Einfluß von komplexen *Co*-Salzen auf die *K*-Lähmung des Froschmuskels und fand, daß unter den im folgenden genannten Kationen die zwei- und dreiwertigen fähig sind, die *K*-Wirkung mehr oder weniger zu kompensieren, während die einwertigen ohne Einfluß sind.

3-wertig	2-wertig	1-wertig
$[Co(NH_3)_6]^{\cdots}$	$[Co(NH_3)_5Cl]^{\cdot\cdot}$	$[Co(NH_3)_4(NO_2)_2]^{\cdot}$
$[Co(NH_3)_5H_2O]^{\cdots}$	$[Co(NH_3)_5NO_3]^{\cdot\cdot}$	$[Co(NH_3)_4 \cdot CO_3]^{\cdot}$
$[Co(NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2)_3]^{\cdots}$	$[Co(NH_3)_5NO_2]^{\cdot\cdot}$	$[Co(NH_3)_4ClNO_2]^{\cdot}$
		$[Co(NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2)_2(NO_2)_2]^{\cdot}$

Dasselbe gilt für die Hemmung des Kalistroms und anscheinend auch für die Hemmung der fibrillären Zuckungen und der Hämolyse.

Ein weiteres Objekt zum Nachweis des Loebschen Ionenantagonismus sind die Spermatozoen von Fröschen. Gellhorn[1]) fand nämlich, daß die an sich schwach schädigende Wirkung, welche $n/40$ *NaCl* auf ihre Bewegungen ausübt, durch kleine Zusätze einer ganzen Anzahl mehrwertiger Kationen abgeschwächt werden kann, am besten bei den Spermatozoen von Temporarien durch eine Konzentration von $n/8000$; dabei wirken nicht bloß *Ca*, *Sr*, *Ba*, *Mg*, *Co* günstig, sondern selbst *Pb* und das dreiwertige *Fe*, während *Zn*- und *Cd*-Zusatz keine Besserung herbeiführt.

Auch für das Verhalten von Pflanzenzellen ist das Vorhandensein eines bestimmten Gleichgewichts zwischen ein- und mehrwertigen Kationen förderlich. Wir haben früher (S. 424ff.) erfahren, daß nach den Untersuchungen von Osterhout, Fitting, Tröndle, Kahho u. a. in reinen Alkalisalzlösungen die Pflanzenzellen allmählich für die Salze und dann auch für Bestandteile ihres Inhalts permeabel werden, daß diese abnorme Steigerung der Durchlässigkeit aber durch Zumischung von ein wenig Erdalkalisalz vermieden werden kann. Dies wurde mit der Methode der Deplasmolyse von Netter[2]) nach Art der Versuche von Fitting an Zellen von Tradescantia discolor genauer untersucht. Es ergab sich, daß die Deplasmolyse durch *Ca*, *Sr*, *Ba*, *Mg*, *Co*, *Ni*, *Mn* und das dreiwertige komplexe Hexammincobaltiion gehemmt werden kann. Dies lehrt für *Co* etwa folgender Versuch, der nach Art des Seite 425 zitierten Beispiels von Fitting wiedergegeben ist:

---

[1]) Gellhorn, Pflügers Arch. **193,** 576 (1922); ferner ebenda **200,** 552 (1923).

[2]) Netter (unter Höber), ebenda **198,** 225 (1923).

a) 1 $NaCl + {}^1/_{50}\, CoCl_2$

mol. Konzentration	0·13	0·135	0·14	0·145	0·15	0·155	0·16	0·165
nach 1 Stunde	0	*gv*	1/3	3/4	∞—*pl*	*pl*	*pl*	*pl*
„ 1½ „	0	0—*gv*	1/3	3/4—∞	∞—*pl*	*pl*	*pl*	*pl*
„ 15 „	0	0	0	1/2	3/4	*pl*	*pl*	*pl*
„ 38 „	0	0	0	0—*gv*	*gv*	1/2	∞—*pl*	*pl*

b) $NaCl$

nach 1 Stunde	0—*gv*	*gv*	*gv*—*v*	3/4	3/4—∞	*pl*	*pl*	*pl*
„ 1½ „	0—*gv*	*gv*	*v*—1/3	3/4	3/4—∞	*pl*	*pl*	*pl*
„ 15 „	0	0	0	0	*v*—1/3	3/4	∞	*pl*
„ 38 „	0	0	0	0	0	0—*gv*	0—*gv*	1/3—1/2

In dieser Weise stellte Netter fest, daß der Antagonismus zwischen mehr- und einwertigen Kationen noch eben merklich war bei folgenden molaren Konzentrationsverhältnissen: *Ca* 1 : 75, *Sr* 1 : 40—50, *Ba* 1 : 5—10, *Mg* 1 : 5, *Co* und *Ni* 1 : 50, *Mn* 1 : 5 und $Co(NH_3)_6$ 1 : 40. Die genaue Analyse ergab aber weiter, daß die Wirkungen der Erdalkali- und der Schwermetallsalze nicht ganz gleichwertig sind. Denn erstens erleiden die Protoplasten in den Lösungen der Schwermetallsalze bald Zerklüftungen, Verfärbung oder Farbstoffaustritt, und zweitens läßt sich durch gewisse Modifikationen in der Einleitung der Deplasmolyse zeigen, daß die Schwermetallkationen nicht allein eine Verminderung der Salzdurchlässigkeit herbeigeführt haben, sondern auch eine Art Erstarrung der Protoplasten, die die Wiederausdehnung erschwert (siehe dazu S. 387, S. 616 und S. 623).

Den Antagonismus zwischen ein- und mehrwertigen Kationen kann man bei Pflanzengeweben ferner beim Studium des Salzeinflusses auf die Wurzelentwicklung zu sehen bekommen. Besonders die Ausbildung der Wurzelhaare leidet, wenn man als Nährlösung nur eine einfache Alkalisalzlösung benutzt (S. 621 und S. 654); dies kann aber nach Wiechmann[1]) nicht bloß durch Hinzufügen von etwas *Ca*, sondern auch durch *Sr*, *Ba*, *Co*, *Mn* und *Ni* mehr oder weniger gut verhindert werden.

Endlich kann sich ein Antagonismus zwischen ein- und mehrwertigen Kationen bei Pflanzenzellen auch im Stoffwechsel äußern; M. Brooks[2]) zeigte, daß die Atmung (CO_2-Bildung) vom Bac. subtilis durch $NaCl$ gesteigert und durch einen ganz kleinen Zusatz von $La^{\cdot\cdot\cdot}$ wieder zur Norm zurückgebracht werden kann.

[1]) Wiechmann, (unter Höber), Pflügers Arch. **182**, 74 (1920).

[2]) M. Brooks, Journ. of gen. physiol. **3**, 337 (1921).

Zur Theorie des physiologischen Antagonismus zwischen ein- und mehrwertigen Kationen. Es gelingt also bei einer ganzen Anzahl von Objekten, nämlich bei befruchteten Fischeiern, Cilien von Meerestieren und Spermatozoen, Muskeln, Blutkörperchen und Pflanzenzellen, physiologisch äquilibrierte Salzlösungen im Sinne Loebs (S. 657) durch geeignete Mischung ein- und mehrwertiger Kationen herzustellen. Um nun zu einer Theorie dieser höchst frappierenden Tatsachen zu gelangen, wollen wir uns zuerst noch einmal daran erinnern, daß die Wertigkeit auch insofern hier eine besondere Rolle spielt, als die dreiwertigen ihre antagonistische Wirkung im allgemeinen in erheblich geringeren Konzentrationen ausüben als die zweiwertigen. Diese letzteren sind aber keineswegs untereinander gleichwertig, sondern die Erdalkaliionen sind im allgemeinen den Schwermetallionen überlegen, und unter diesen gibt es manche, welche zur Äquilibrierung besonders wenig geeignet sind, wie *Cu*, UO_2, *Cd*, auch *Pb* und *Fe*, während *Zn*, *Ni* und besonders *Co* und *Mn* den Erdalkalien näher stehen. Die zweiwertigen Kationen sind danach im allgemeinen um so brauchbarer, je größer ihr elektrolytischer Lösungsdruck ist. Auf diese Beziehung machte zuerst Mathews[1]) aufmerksam (siehe auch S. 657).

Nach allem, was nun hier über Salzwirkungen bereits gesagt wurde, liegt es nahe, eine Theorie auf der Basis der Kolloidchemie zu entwickeln. Diesen Schritt machte Loeb auf Grund seiner Erfahrungen bei den Funduluseiern, indem er die physiologischen Erscheinungen mit den Regeln von Schulze und Hardy in Analogie brachte, nach denen es für die Fällbarkeit eines Kolloids auf Wertigkeit und Ladungssinn des fällenden Ions ankommt (S. 227 ff.) und inaugurierte mit seiner Idee die Erforschung der Beziehungen, welche zwischen den Zellen als Kolloidsystemen und den auf sie wirkenden Salzen obwalten, und gab damit den Anstoß zu einer ganz neuen theoretischen Grundlegung der Physiologie der Salze; wie glücklich dieser Gedanke war, das lehrt der ganze Inhalt dieses Kapitels. Auch die physiologische Bedeutung des elektrolytischen Lösungsdrucks wird durch den Hinweis auf die entsprechende Bedeutung für die Kolloidflockung klar (S. 230). Worin aber der Loebsche Hinweis von vornherein unbefriedigend war, das ist das, daß es sich bei den Fundulusexperimenten um den Einfluß von Salzgemischen handelt, während die genannten Regeln der Kolloidchemie nur für den Einfluß reiner Salzlösungen gelten. Als auf wirkliche Analoga ließ sich allenfalls auf einige früher (S. 243) angeführte

[1]) Mathews, Amer. Journ. of physiol. **12**, 419 (1905).

Beobachtungen von Linder und Picton an Arsensulfidsol hinweisen[1]). Nachdem nun aber im Anschluß an meine Untersuchungen über den Einfluß der reinen Salzlösungen auf Muskeln und Blutkörperchen die kolloidchemische Theorie der Salzwirkungen eine viel sicherere Basis erhalten hat, läßt sich auch die schwierigere Frage nach der Natur der Wirkung der Salzgemische leichter an die Kolloidchemie anschließen.

In der Tat sind, angeregt durch die biologischen Beobachtungen, in neuerer Zeit Kolloidsysteme aufgefunden, die den physiologischen Kationenantagonismus modellmäßig recht gut wiedergeben. In allen diesen Fällen handelt es sich um negativ geladene Kolloide, wie sie auch in den Organismen weitaus vorwiegen, und das macht von vornherein die Präponderanz der physiologischen Kationenwirkungen über die der Anionen verständlich. Einige der als Modelle brauchbaren Systeme sind bereits früher in dem Abschnitt über die Kolloide angegeben (S. 281 und 282), sie betreffen die gegenseitige Hemmung von *Na* einerseits, *Ca* und *Mg* andrerseits in ihrem quellenden Einfluß auf Gelatine (Fenn), ihrem fällenden Einfluß auf Lecithin (Neuschloß). Die Angaben über das Verhalten des Lecithins können hier noch dahin ergänzt werden, daß auch $Al^{\cdots}$ zu $Na^{\cdot}$ antagonistisch wirkt und zwar in erheblich geringerer Konzentration als *Ca* oder *Mg*. Noch viel deutlicher sind aber die Beziehungen zu den Lebensvorgängen in den Versuchen, die Freundlich und P. Scholz[2]) an einem nach Odén dargestellten Schwefelsol kürzlich anstellten. Dies Sol ist vor den meisten anderen anorganischen Solen dadurch ausgezeichnet, daß es hydrophile Charakterzüge trägt, die sich z. B. in der relativ geringen Fällbarkeit durch Alkalisalze und in der Gültigkeit der lyotropen Reihen äußern. Dieser hydrophile Charakter ist nach Freundlich für die Reaktionsweise entscheidend. Die folgende Tabelle gibt ein Bild von dem aufgefundenen Ionenantagonismus:

Fällungswerte von einzelnen Elektrolyten und von Elektrolytgemischen.

1100 Millimol $^1/_2\,Li_2SO_4$		
—		1·5 Millimol $MgCl_2$
—		0·05 „ $AlCl_3$
—		0·06 „ $CeCl_3$
413 Millimol $^1/_2\,Li_2SO_4$ (= 35 %)	+	30 „ $MgCl_2$ (= 2000 %)
413 „ $^1/_2\,Li_2SO_4$ (= 35 %)	+	1·6 „ $AlCl_3$ (= 3200 %)
413 „ $^1/_2\,Li_2SO_4$ (= 35 %)	+	4·8 „ $CeCl_3$ (= 8000 %)
736 „ $^1/_2\,Li_2SO_4$ (= 65 %)	+	34 „ $MgCl_2$ (= 2300 %)
736 „ $^1/_2\,Li_2SO_4$ (= 65 %)	+	4·7 „ $AlCl_3$ (= 9400 %)
736 „ $^1/_2\,Li_2SO_4$ (= 65 %)	+	9 „ $CeCl_3$ (= 15000 %)

[1]) Siehe dazu Höber und Gordon, Hofmeisters Beiträge **5**, 432 (1904).

[2]) Freundlich und P. Scholz, Kolloidchem. Beihefte **16**, 234 u. 267 (1922).

90 Millimol KCl		
—	700 Millimol $LiCl$	
—	190 „ $NaCl$	
—	1·5 „ $MgCl_2$	
—	1·0 „ $BeSO_4$	
28 Millimol KCl (= 30 %) +	600 „ $LiCl$	(= 85 %)
28 „ KCl (= 30 %) +	170 „ $NaCl$	(= 90 %)
28 „ KCl (= 30 %) +	2 „ $MgCl_2$	(= 130 %)
28 „ KCl (= 30 %) +	1·2 „ $BeSO_4$	(= 120 %)

Eigentlich sollte man ja erwarten, daß, wenn man zwei ausflockende Ionen so miteinander mischt, daß eben Flockung eintritt, von jedem Ion weniger zu nehmen wäre als dem Flockungseinfluß entspricht, den es für sich allein ausübt. Dies ist auch, wie die Tabelle zeigt, der Fall, wenn man KCl mit $LiCl$ oder $NaCl$ mischt, ebenso wie es gegenüber den meisten Suspensionskolloiden zutrifft. Mischt man dagegen KCl oder Li_2SO_4 und ein Salz mit mehrwertigem Kation, dann braucht man von letzterem unter Umständen das Vielfache (bis 15000 %) des einfachen Fällungswertes. Die verschiedenwertigen Kationen hemmen hier also einander in ihrem Fällungsvermögen, nach Freundlich wohl dadurch, daß die Ionen mehr durch ihre Anlagerung an das Kolloid dessen Hydrophilie steigern, als daß sie durch Entladung die Flockung begünstigen; denn dafür spricht, daß gerade die stärkst hydratisierten Ionen (S. 270ff.) den stärksten Ionenantagonismus ausüben. Die Ionen sind also sehr ungleichwertig in ihrem Kolloideinfluß. Das macht aber auch die große Ungleichwertigkeit in ihrem physiologischen Einfluß verständlich. Die Erdalkalisalze mit ihrer hohen Lösungsmittelaffinität müssen mehr die Hydrophilie beeinflussen, die Schwermetallsalze mehr den Dispersionszustand. In der Tat läßt sich der physiologische Unterschied der mehrwertigen Kationen an geeigneten Kolloiden auch ganz gut nachahmen. So fand ich[1], daß sich bei einem mit Kochsalz versetzten Sol einer bestimmten Gelatinesorte die Erstarrung zur Gallerte durch kleine Zusätze von *Ca*, *Sr*, *Ba*, *Mg*, ferner *Co*, *Mn* und *Ni* beschleunigen ließ, während *Cu*, UO_2, *Ce* und *Cd* sie verzögerten. Wir begegnen hier also ungefähr derselben Gruppierung der mehrwertigen Kationen, die wir nach ihrem physiologischen Verhalten vorher vornehmen mußten (S. 663). Wir können uns also an Hand des Modells vorstellen, daß, während die Ionen der ersten Gruppe einen allzu stark quellenden oder gar verflüssigenden Einfluß des Kochsalzes etwa auf die Kolloide der Plasmahaut zu kompensieren und damit die Permea-

[1]) Höber, Pflügers Arch. **166**, 533 (1917).

bilität innerhalb der normalen Grenzen zu halten vermögen, die der zweiten Gruppe eine Flockung, eine „innere Agglutination“ (S. 600) erzeugen, die sich zuerst in einer Erstarrung des Protoplasten·äußern kann und weiterhin eine tödliche Permeabilitätsteigerung zur Folge hat. Aber zwischen beiden Gruppen gibt es Übergänge; zu dem entquellenden oder gallertbildenden Einfluß des *Ni* oder (in gewissen Konzentrationen) des *Cd* kann bei höheren Konzentrationen der flockende Einfluß hinzukommen, so daß je nachdem der belebende oder tötende Einfluß überwiegt. Was die höhere Konzentration bewirkt, kann auch eine längere Wirkungsdauer erzeugen. Es ist bekannt, daß manche

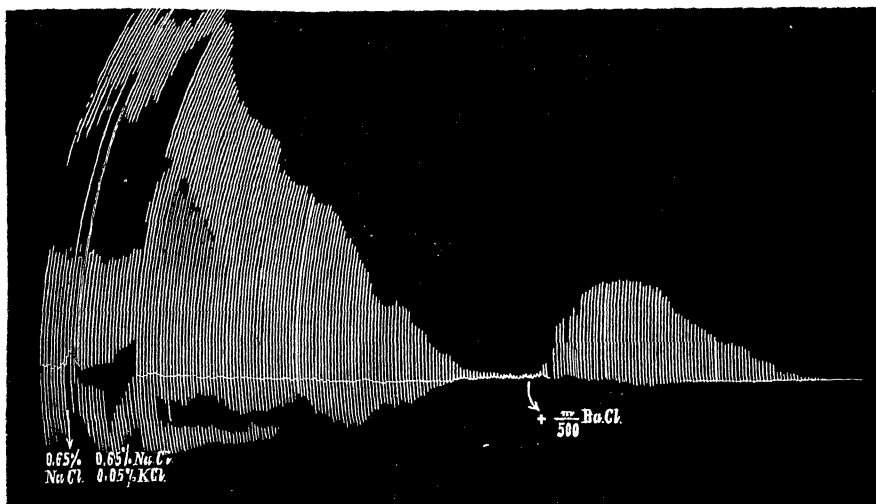



Abb. 94.

zunächst reversible Dispersitätsveränderungen, Entquellungen oder auch Flockungen, mit der Zeit irreversibel werden; dasselbe gilt nach Freundlich und Scholz auch für die Wirkung der Ionengemische. Ein physiologisches Analogon dazu ist etwa der in der Abb. 94 wiedergegebene Versuch an einem Froschmuskel, in welchem die durch Kolloidauflockerung zustande kommende *K*-Lähmung durch Zusatz von *Ba* zunächst gut zu bekämpfen war, sich aber bald eine erneute Lähmung anschloß (Höber l. c.). Die Natur der Kolloidreaktionen vermittelt auch ein Verständnis dafür, warum das biologisch wichtigste zweiwertige Kation, das *Ca*, durch *Sr* oder *Ba*, eventuell auch *Mg* im allgemeinen besser zu ersetzen ist, als durch irgendeins der Schwermetallsalze, ja daß, wie wir später (S. 676 ff.) erfahren werden, in zahlreichen Fällen sogar

jede Vertretung durch ein Schwermetallsalz unmöglich ist. Dadurch, daß die Erdalkaliionen meist mehr entquellend als flockend, eher reversibel und nicht irreversibel wirken, wie die Schwermetallsalze, können sie den Protoplasma-, insbesondere auch den Plasmahautkolloiden neben einer gewissen Konsistenz auch eine Geschmeidigkeit garantieren, die sie für ihre funktionellen, naturgemäß reversiblen Beteiligungen, z. B. beim Erregungsvorgang, nötig haben. Wenn es nur darauf ankäme, den kolloiden Substanzen ganz bestimmte statische Eigenschaften zu erteilen, dann könnten wohl alle möglichen zweiwertigen Kationen einander ersetzen; wo aber eine Kolloiddynamik in Frage kommt, wie eben bei dem Erregungsvorgang, da bedarf es beweglicher reversibel funktionierender Gerüste, deren Konsistenz nicht größer und nicht dauerhafter sein darf, als es gerade mit den Erdalkalisalzen und besonders den *Ca*-Salzen erreicht werden kann. Wenn es somit gelingt, den physiologischen Ionenantagonismus in vieler Beziehung durch den Hinweis auf die Kolloidchemie dem Verständnis näher zu bringen, so muß schließlich doch betont werden, daß zur Erklärung aller von hier aus zu betrachtender Lebensäußerungen noch aufs genaueste auch Systeme studiert werden müssen, in denen so wie in den Lebewesen mehrere Kolloide koexistieren (siehe dazu Höber l. c.).

Ein Ergebnis der Versuche am Kolloidmetall ist schließlich noch bemerkenswert: aus den Lecithinversuchen von Neuschloß etwa kann man ersehen (siehe die Kurven S. 282), daß der Kationenantagonismus sich nicht bloß bei einem bestimmten Verhältnis je einer absoluten Ionenkonzentration äußert, sondern, daß unabhängig von den absoluten Konzentrationen das Konzentrationsverhältnis allein entscheidet. Diese Feststellung gibt Veranlassung, noch nachträglich zu fragen, ob die Dinge bei den lebenden Objekten gerade so liegen. Die Frage kann an Hand von Versuchen von Loeb[1]) an Balanuslarven bejaht werden. Diese eignen sich für solche Versuche ähnlich wie die Funduli deswegen, weil ihr Leben weitgehend unabhängig von dem osmotischen Druck ihrer Umgebung ist. Loeb fand nun, daß die Larven nur bei einem einigermaßen bestimmten Konzentrationsverhältnis zwischen $Na + K$ einerseits, $Ca + Mg$ andrerseits, nämlich im Mittel 35 : 1, normal umherschwimmen, wenn auch die absoluten Konzentrationen um etwa das 10fache variiert werden.

Man kann nun noch die Frage aufwerfen, ob man von den Kolloidprozessen, die dem Kationenantagonismus zugrunde

---

[1]) J. Loeb, Proceed. of the Nat. Acad. 1, 439 (1915).

liegen sollen, nicht am biologischen Objekt direkt etwas nachweisen kann. In dieser Hinsicht ist in erster Linie auf die Versuche von Lillie an Cilien von Meerestieren zurückzuverweisen (S. 657). Da sieht man nämlich, wie in den Lösungen aller reinen Alkalisalze die Cilien schwellen und sich verflüssigen. Das Gleiche geschieht, wenn auch langsamer, in den isotonischen Lösungen der Chloride von *Ca*, *Ba*, *Mg* und *Mn*; das entspricht auch der langsamer lähmenden Wirkung dieser Salze. In den physiologisch äquilibrierten Lösungen bleiben dem gegenüber die Cilien äußerlich unverändert. Dies Verhalten ist also sozusagen das Negativ zu dem Verhalten des Schwefelsols in den Versuchen von Freundlich und Scholz, in denen etwa gewisse Dosen von $LiCl$ und $CeCl_3$ Flockung verursachen, während in der Kombination der ursprüngliche Solzustand erhalten bleibt. — Die aus Kolloiden gebildete Angriffsstelle der Ionen ist deutlich sichtbar auch bei den Eiern eines Seesterns, Asterias Forbesi. Diese sind nach Lillie[1]) von einer zarten glasigen Membran umhüllt, die man sich am besten mit der bei Bakteriologen gebräuchlichen Tuschemethode sichtbar machen kann. Ersetzt man nun das Meerwasser durch eine isotonische $NaCl$-Lösung, so quillt die Membran alsbald und löst sich auf, während sie bei Zusatz von ein wenig *Ca*, *Mg* oder *Al* zur $NaCl$-Lösung ihre normale Form behält. — Das beststudierte Objekt, an dem man von dem physiologischen Ionenantagonismus etwas zu sehen bekommt, ist die Zellmembran einer Meeresalge, der Chlorophycee Chaetomorpha, die, aus zahlreichen von einer Zwischensubstanz zusammengehaltenen Lamellen gebildet, außerordentlich quellungsfähig ist. Nach Kotte[2]) schwillt nämlich diese Membran, wenn man sie aus dem Ostseewasser in eine Alkalizalzlösung überträgt, enorm auf, während sie durch geeignete Salzmischung auf ihren normalen Abmessungen gehalten werden kann. Die Versuche werden am besten so angestellt, daß man die Zellwände durchschneidet, so daß der Protoplast ausfließt und die Turgorspannung der Wand aufhört (S. 389ff.), und daß man dann die Dicke der Zellwand mikrometrisch

Mol $CaCl_2$ auf 1000 Mol $NaCl$	42	25	11	5	4	2	1	0
$\frac{\text{ccm } m/1\ CaCl_2}{\text{ccm } m/1\ NaCl}$	$\frac{3}{7}$	$\frac{2}{8}$	$\frac{1}{9}$	$\frac{0{\cdot}5}{9{\cdot}5}$	$\frac{0{\cdot}4}{9{\cdot}6}$	$\frac{0{\cdot}2}{9{\cdot}8}$	$\frac{0{\cdot}1}{9{\cdot}9}$	$\frac{0}{10}$
Membranstärke nach 3 Stunden	4·9	5·5	5·0	4·3	**4·0**	5	6	10

[1]) Lillie, Journ. of gen. physiol. **3**, 783 (1921).
[2]) Kotte, Wissenschaftl. Meeresuntersuchungen, N. F. **17**, 118. Abt. Kiel 1914.

mißt. Sie beträgt normalerweise etwa vier Mikrometereinheiten. Mit Gemischen von $m/1$ $NaCl$ und $m/1$ $CaCl_2$ erhielt Kotte so z. B. die in der Tabelle angegebenen Resultate. Bei all diesen $NaCl$-Konzentrationen quillt die Membran, wenn das $NaCl$ für sich allein vorhanden ist, sie quillt auch in allen reinen $CaCl_2$-Lösungen unterhalb von 0·2 m: trotzdem genügt, wie die Tabelle zeigt, schon ein Zusatz von 0·04 m $CaCl_2$ zu 0·96 m $NaCl$, um ein nennenswertes Anwachsen der Membranstärke zu verhindern, während alle übrigen Mischungen weniger konservierend wirken.

Sehr gut ließ sich die quellende Wirkung des reinen $NaCl$ auch durch $ZnSO_4$ oder $MnSO_4$ kompensieren, obwohl diese beiden Schwermetallsalze für sich die Membran ebenfalls stark verquellen. Dies lehrt etwa folgender Versuch:

$m/2$ $NaCl$, dazu Mol $ZnSO_4$	0	$m/1000$	$m/200$	$m/100$	$m/40$	$m/20$	$m/10$	$m/8$	$m/5$	$m/4$	$m/2$	$m/1$	$3m/2$	$3m$
Membranstärke nach 3 Std.	10	7	4	3·5	3·5	3·5	5·5	7	10	11	15	15	11	7

Hier äußert sich also die Wichtigkeit der richtigen Ionenäquilibrierung für den Lebensprozeß aufs deutlichste an einem selber unbelebten massigen kolloidalen Bestandteil eines lebenden Organismus, und man wird daraus das Recht herleiten, entsprechende Kolloidzustandänderungen auch da vorauszusetzen, wo sie wegen der Kleinheit der kolloidalen Massen nicht sichtbar sind und sich eben nur in den Einflüssen auf den Lebensprozeß geltend machen. Loeb[1]) sprach z. B. die Ansicht aus, daß die Entgiftung der reinen Kochsalzlösung durch alle möglichen mehrwertigen Kationen beim befruchteten Fundulusei im Gegensatz zum ausgeschlüpften Fisch (S. 657) nur dadurch möglich sei, daß die Mikropyle des Eies von einem Kolloidpfropf verschlossen werde, auf dessen Abdichtung es ankomme[2]).

Physiologischer Antagonismus zwischen Salzen mit einwertigem Kation. In seinen grundlegenden Versuchen an den befruchteten Funduluseiern kam J. Loeb, wie wir (S. 656) sahen, zu dem Ergebnis, daß sich die giftige Wirkung einer reinen Kochsalzlösung durch einwertige Kationen im Gegensatz zu den mehrwertigen nicht paralysieren läßt. Daß dies Ergebnis jedoch nicht zu verallgemeinern ist, zeigte alsbald Loeb[3]) selber in Versuchen an ausgewachsenen Funduli. Wenn

---

[1]) J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **36**, 275 (1911).

[2]) Siehe auch Loeb, ebenda **47**, 127 (1912).

[3]) Loeb und Wasteneys, Biochem. Zeitschr. **31**, 450 (1911); **32**, 155 (1911); **33**, 480 (1911).

man diese in die Lösungen der einzelnen Salze des Meerwassers versetzt und zwar in die gleichen Konzentrationen, in denen sie in diesem enthalten sind, so sterben sie alsbald in der $Na^{\cdot}$- und $K^{\cdot}$-Lösung, während sie in der $Mg^{\cdot\cdot}$- und $Ca^{\cdot\cdot}$-Lösung am Leben bleiben. Geht man mit der *NaCl*-Konzentration ebenfalls auf die *m*/100 bis *m*/50 herunter, die von $Mg^{\cdot\cdot}$ und $Ca^{\cdot\cdot}$ im Meerwasser enthalten sind, so zeigt sich, daß in dieser kleinen Konzentration auch $Na^{\cdot}$ unschädlich ist; seine Giftigkeit ist erst oberhalb *m*/8 merklich. Das *K* nimmt danach eine Sonderstellung ein. — Wenn man nun zu der reinen verdünnten *KCl*-Lösung steigende Mengen *NaCl* hinzufügt, so zeigt sich folgendes: Zunächst nimmt die Giftigkeit der *KCl*-Lösung noch mehr zu, bis sie bei dem Verhältnis 1 *KCl* : 10 *NaCl* ein Maximum erreicht hat; steigt man mit dem *NaCl*-Zusatz weiter, so sinkt die Giftigkeit der Mischung wieder, bis man bei dem Verhältnis 1 *KCl* : 17 *NaCl* ein Optimum erreicht, welches für die Fische ein ziemlich indifferentes Medium darstellt[1]). Geht man mit der *NaCl*-Konzentration dann noch höher, so werden die Gemische wieder ungünstiger und ungünstiger bis zu der Relation 1 *KCl* : 125—250 *NaCl*. Bis dies Verhältnis erreicht ist, kann also das *KCl* auch seinerseits die schädliche Wirkung einer reinen *NaCl*-Lösung, welche, wie gesagt, oberhalb *m*/8 anfängt, mehr oder weniger aufheben[2]). — Es gibt also einen deutlichen Antagonismus zwischen *Na* und *K*, eine gegenseitige Entgiftung zweier an und für sich giftig wirkender Kationen, deren Optimum an ein bestimmtes Konzentrationsverhältnis gebunden ist. Kompliziert erscheinen die Verhältnisse nur oder vor allem durch die anfängliche Steigerung der Giftwirkung des *K* durch ganz kleine Zusätze von *Na*. Diese wird aber von Loeb wohl mit Recht als „Salzeffekt" gedeutet (S. 480).

Einen schwachen Antagonismus zwischen *Na* und *K* fand Loeb[3]) ferner bei einem marinen und Wolfgang Ostwald[4]) bei einem See-

---

[1]) Dies Verhältnis gilt aber nur für die absoluten *KCl*-Konzentrationen von etwa *m*/350 — *m*/35; bei größeren *KCl*-Konzentrationen ist eine völlige Entgiftung des *KCl* durch *NaCl* auf keine Weise möglich.

[2]) Allerdings auch nur, solange die *NaCl*-Konzentration nicht größer ist als *m*/2; oberhalb *m*/2 ist *Na* durch keine Konzentration von *K* zu entgiften. Daher gelang Loeb auch nicht bei den befruchteten Funduluseiern die Entgiftung der mit dem Meerwasser isotonischen $\frac{5}{8}$ *m*-*NaCl*-Lösung durch *K* oder sonst ein einwertiges Kation.

[3]) Loeb, Pflügers Arch. **97**, 394 (1903).

[4]) Wolfgang Ostwald, Pflügers Arch. **106**, 568 (1905).

wasser-Gammarus (siehe auch S. 654). Deutlicher ist der gleiche Einfluß nach Osterhout[1]) beim Längenwachstum der Keimwurzeln von Pflanzen (Weizen) nachzuweisen, wie die folgende Tabelle lehrt:

0·1 *m*-Salzlösung	Mittlere Wurzellänge nach 30 Tagen
100 *KCl*	67 mm
30 *KCl* : 100 *NaCl*	185,5 mm
20 *KCl* : 100 *NaCl*	160,4 mm
15 *KCl* : 100 *NaCl*	146 mm
10 *KCl* : 100 *NaCl*	134 mm
5 *KCl* : 100 *NaCl*	94,4 mm
100 *NaCl*	55 mm

Auch bei der Hämolyse von Rinderblutkörperchen in schwach hypotonischer Lösung ist der *Na*-*K*-Antagonismus nach Neuschloß[2]) sehr ausgesprochen. Bei Anwendung von *m*/12·5-Lösungen traten z. B. in *NaCl* 46 % Hämoglobin aus, in *KCl* 67 %, dagegen in 1 *NaCl* + 1/20 *KCl* nur 28 und in 1 *KCl* + 1/20 *NaCl* nur 21 %.

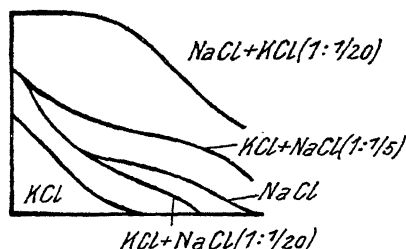



Abb. 95.

Auch auf die übrigen Alkaliionen erstrecken sich Untersuchungen von Gellhorn[3]) an den Spermatozoen vom Frosch. Den Einfluß von *m*/40 *Na*- und *K*-Lösungen auf die Erhaltung ihrer Beweglichkeit gibt Abb. 95 wieder, in der auf der Abszisse Zeiten, auf der Ordinate Beweglichkeiten abgetragen sind. Man sieht, daß das Gemisch 1 *NaCl* + 1/20 *KCl* weit günstiger ist als die reine *m*/40 *Na*- oder *K*-Lösung; bei dem umgekehrten Verhältnis 1 *KCl* + 1/20 *NaCl* bessert der *Na*-Zusatz nur etwas den Zustand in der reinen *KCl*-Lösung. Aber nicht nur *Na* schwächt die *K*-Wirkung ab, sondern, wenn auch

[1]) Osterhout, Jahrb. f. wissensch. Botan. **46,** 121 (1908); Botan. Gazette **42,** 127 (1906) und **44,** 259 (1907).

[2]) Neuschloß, Pflügers Arch. **181,** 40 (1920).

[3]) Gellhorn, Pflügers Arch. **193,** 576 (1922).

weniger, *Li* und noch weniger *Cs*[1]). Ähnlich ist das Verhalten befruchteter Seeigel- und Funduluseier nach Loeb[2]). Wenn man in Meerwasser, in dem sich Seeigeleier entwickeln sollen, den *K*-Gehalt steigert, so kann man die ungünstige Wirkung dieser Veränderung kompensieren, wenn man einen Teil des *Na* durch *Li* ersetzt, und zwar einen um so größeren Teil, je höher der *K*-Gehalt; weniger wirksam ist der Ersatz durch *Li*, wenn man statt *K Rb* nimmt, und noch weniger wirksam bei Zusatz von *Cs*. Bringt man die Funduluseier direkt in *m*/5 *LiCl*, so entwickelt sich darin ebensowenig ein Embryo wie in reiner *NaCl*-Lösung. Die *LiCl*-Lösung wird aber ein besseres Entwicklungsmedium bei Zusatz anderer Alkalisalze; das Ergebnis war folgendes:

	Prozent. Anzahl von Embryonen bei Entwicklung in *m*/5 *LiCl* mit Zusatz von				
	m/40	*m*/20	*m*/10	*m*/5	3*m*/10
NaCl	0	0	0	0	0
CsCl	2	0	5	9	2
RbCl	7	13	18	20	2
KCl	18	10	14	11	6

Die günstige Wirkung steigt also in der Reihenfolge $Na < Cs < Rb, K$. Sie bleibt aber in jedem Fall weit hinter der zurück, die man mit mehrwertigen Kationen ausüben kann.

Fragen wir nun nach einer Erklärung dieser Erscheinungen, so wollen wir voranstellen, daß durch die ausgesprochene Bedeutung der Wertigkeit bei dem physiologischen Antagonismus zwischen ein- und mehrwertigen Kationen die Aufmerksamkeit auf das ähnliche Verhalten der Suspensionskolloide gelenkt wurde, und wenn wir nach den bisherigen Erfahrungen (S. 664) auch anzunehmen haben, daß die Suspensionskolloide den hydrophilen Kolloiden nahestehen müssen, wenn sie sich gegenüber Mischungen verschiedenwertiger Kationen so verhalten sollen wie die Organismen, so ist doch immerhin der physikalische Charakter der notwendigen bestimmten Größe der elektrischen Ladung eben so entscheidend, wie es speziell die Suspensionskolloide kennzeichnet. Bei den hier beschriebenen Erscheinungen haben wir es aber vor allem mit den graduellen Unterschieden der

[1]) Siehe auch Gellhorn, Pflügers Arch. **196**, 358 (1922) und Yamane, Journ. of the Coll. of Agricult. Hokkaido Univ. **9**, 161 (1921).

[2]) Loeb, Journ. of gen. physiol. **3**, 237 (1920).

einwertigen Kationen zu tun, die wir leicht mit dem Verhalten der hydrophilen Kolloide in Analogie bringen können, falls wir abermals eine Erklärung auf der Basis der Kolloidchemie suchen. Bei den hydrophilen Kolloiden fanden wir nun häufig die Reihenfolge: *Li*, *Na*, *Cs*, *Rb*, *K*, die etwa eine kontinuierliche Zunahme der Quellung vom *Li* zum *K* bedeuten kann. Dann ist klar, daß, wenn man etwa von einem mittleren Quellungszustand ausgeht, der in Gegenwart von *NaCl* vorhanden ist, man eine Entquellung, die durch *Li* herbeigeführt wird, durch *Cs* und noch leichter durch *Rb* oder *K*, oder eine Quellung, die durch *K* herbeigeführt wird, durch *Li*, weniger durch *Cs* kompensieren kann. Dies macht aber bereits einen großen Teil der mitgeteilten Beobachtungen an Spermatozoen, Seeigel- und Funduluseiern klar und wird etwa in Modellversuchen an Gelatine wiedergegeben, wie sie früher (S. 280) bereits im Hinblick auf die physiologischen Verhältnisse geschildert wurden. Hierbei handelt es sich allerdings nicht um antagonistische Ionenwirkungen in dem exquisiten Sinn, daß jedes Ion für sich bei bestimmter Konzentration in einer Richtung, beide zusammen aber bei derselben Konzentration in entgegengesetzter Richtung wirken. Einen solchen eigentlichen Antagonismus repräsentiert nur das Verhalten der ausgewachsenen Funduli in den *Na*-*K*-Gemischen nach Loeb (S. 670), und für dieses physiologische Verhalten gibt es bisher wohl nur ein gutes Analogon in der Kolloidchemie; das ist das Verhalten des Lezithins nach Neuschlosz[1]), das bereits (S. 282) geschildert wurde. Danach erhöhen *NaCl* und *KCl* an sich die Oberflächenspannung einer Lezithinlösung, aber in geeigneter Kombination heben sie gegenseitig ihre Wirkung so auf, daß die Oberflächenspannung annähernd so niedrig bleibt, wie in der reinen wäßrigen Lösung; in dem Gemisch von *NaCl* und *KCl* im Verhältnis 20 : 1 bei einer Gesamtkonzentration von 1 Mol betrug die Oberflächenspannung z. B. 78·4 (die der reinen wäßrigen Lösung 75·9) dagegen die Oberflächenspannung in *m*-*NaCl* 90·3 und in *m*/20 *KCl* zwischen 90·3 und 86·0.

Dafür daß über die Möglichkeit einer gegenseitigen Kompensierung in den physiologischen Wirkungen die Stellung in der Quellungsreihe entscheidet, kann man auch einige Versuche mit Variierung der Anionen anführen. Gellhorn[2]) untersuchte nämlich bei seinen Spermatozoenversuchen auch den Einfluß von Gemischen verschiedener *Na*-Salze. Nun erfuhren wir (S. 644), daß bei diesen die Schädlich-

---

[1]) Neuschlosz, Pflügers Arch. **181**, 17 (1920).

[2]) Gellhorn, Pflügers Archiv **193**, 576 (1922).

keit ungefähr nach der Hofmeisterschen Reihe der Anionen zunimmt, und dem entspricht, daß ein Zusatz von relativ entquellenden Ionen aus dem Anfang der Reihe, wie Tartrat, Phosphat, Sulfat oder Azetat zur Lösung eines der stärker quellenden, wie *Cl*, *Br*, NO_3 oder *J*, deren Giftigkeit abschwächt, wobei das Gemisch aber in keinem Fall mit Sicherheit als vorteilhafter bezeichnet werden kann als die reine Lösung eines der entgiftenden (entquellenden) Salze[1]. Ähnlich lauten die Ergebnisse von Kahho[2] betreffs der Beeinflussung der Permeabilität von Pflanzenzellen durch Alkalisalze, die er mit der Methode der Turgeszenzmessung (S. 427, ferner S. 619) gewann. Nach seinen Beobachtungen nimmt die Permeabilität in den reinen Salzlösungen zu entsprechend der Quellungsreihe: Zitrat $< SO_4 <$ Tartrat $< Cl < NO_3 < Br < J$. Exponiert man nun die Zellen einer *KCl*-Lösung, so kann man die Permeabilitätssteigerung einschränken durch eines der Anionen, die in der Reihe links von *Cl* stehen, und steigern durch eines der Ionen, die rechts stehen, und der Einfluß ist um so deutlicher, je größer der Abstand des zugesetzten Ions vom *Cl* ist.

Das Zusammenwirken von Säuren oder Basen mit Salzen. Im Verlauf seiner Antagonismusstudien stieß Loeb auf die bemerkenswerte Erscheinung, daß auch Säuren und Salze einander antagonistisch beeinflussen. In verdünnten Lösungen von Salpetersäure, welche z. B. ausgewachsene Funduli in weniger als 1 Stunde töten, bleiben die Tiere tagelang am Leben, wenn man *NaCl* oder noch besser $CaCl_2$ hinzufügt[3]. Ein entsprechendes Verhalten zeigen die befruchteten Funduluseier; bei ihnen wies Loeb[4] nach, daß die entgiftende Wirkung bei Kationen und Anionen mit der Wertigkeit zunimmt; die Hemmungskraft der Kationen nimmt z. B. in der Reihe: $La > Ca > Mn > Ba > Mg > Li \geqq Na$ ab, die Hemmungskraft der Sulfate ist weit stärker als die der Halogensalze. Nur wenn die dem Meerwasser entnommenen Eier in destilliertem Wasser ausgewaschen und dann in sehr schwache Säurelösung übertragen werden, können die Salze die Säurewirkung verstärken. Dies wird von Loeb als „Salzeffekt" aufgefaßt (siehe S. 480 u. 616). Wie die Funduli verhalten sich nach Collett[5] auch Infusorien (Paramaecium, Euplotes); das

[1] Siehe dazu auch Gellhorn, Pflügers Arch. **196**, 358 (1922).

[2] Kahho, Biochem. Zeitschr. **123**, 284 (1921).

[3] J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **33**, 489 (1911); **39**, 167 (1912).

[4] J. Loeb, Journ. of biol. chem. **32**, 147 (1917) auch **27**, 363 (1916); Journ. of gen. physiol. **5**, 231 (1922).

[5] Collett, Journ. of experim. zool. **34**, 75 (1921).

Leben in Säurelösung wird im allgemeinen durch Zusatz von Alkali chlorid ein wenig, erheblich mehr durch Erdalkalichlorid verlängert un noch weit günstiger wirkt die Beigabe von Alkali- + Erdalkalichlori im Konzentrationsverhältnis 10 : 1. — Die Wirkung von Säure un Salz ist, wie gesagt, eine gegenseitige; nach Mathews[1]) kann di schädliche Wirkung einer reinen Meerwasser-isotonischen $NaCl$-Lösun auf die Funduluseier nicht ausschließlich durch mehrwertige Katione aufgehoben werden, sondern eine Ausnahme bildet unter den ein wertigen das H-Ion (siehe S. 656); das Gleiche trifft nach Lillie fü die Cilien des Kiemenepithels von Mytilus zu (siehe S. 658).

Sehr interessant ist nun, daß das Zusammenwirken von Base un Salz den gegenteiligen Effekt haben kann, nämlich daß Base un Salz einander nicht hemmen, sondern verstärken. Dies zeigt Loeb an den Funduluseiern für $NaOH$, $(CH_3)_4NOH$ und $C_2H_5NH_2$ für NH_3 gilt es nicht. Auch hier ist wiederum die Wirkung eine Salzions um so stärker, je höherwertig es ist.

Auch hier haben wir wieder den Versuch zu machen, eine Er klärung in kolloidchemischen Vorgängen zu finden, und für eine solch kann man von vornherein anführen, daß nach Loeb der primär Angriffspunkt der kombinierten Wirkung am Fundulusei sicherlich i der Eimembran, also einem toten kolloiden Bestandteil zu erblicke ist. Dies beweist er z. B. für dén Synergismus von Base und Sal durch folgendes Experiment: die Lebensdauer der in die Membra eingeschlossenen Embryonen wird durch Zusatz von $CaCl_2$, $SrCl_2$ ode Na_2SO_4 zu einer $m/400$ Äthylaminlösuug stark verkürzt; läßt man die selbe Basenlösung aber auf die eben ausgeschlüpften Fische wirken so wird ihr Leben durch $CaCl_2$-Zusatz gerade umgekehrt verlänger Auf der anderen Seite hemmen Tartrat und Rhodanid die Vergiftun mit Säure, solange der Embryo von der Eimembran umschlossen is während sie den hemmenden Einfluß gegenüber den ausgeschlüpfte Fischen nicht ausüben. Es gibt nun in der Tat Kolloidsubstrate an denen sich die physiologischen Einflüsse nachahme lassen. So wird die quellende Wirkung von Säure auf Gelatine ode Fibrinflocken durch Neutralsalze gehemmt, wobei solche mit einer mehrwertigen Anion oder Kation meist wirksamer sind, als solch mit einwertigen Ionen (M. H. Fischer[2]), Pauli und Handovsky[3]

[1]) Mathews, Americ. Journ. of physiol. **12,** 419 (1912).

[2]) M. H. Fischer, Pflügers Arch. **125,** 99 (1908).

[3]) Pauli u. Handovsky, Biochem. Zeitschr. **18,** 340 (1909); **24,** 239 (1910

J. Loeb[1]). Ferner wirken die Salze der lösenden Wirkung der Säur auf Globulin und Albumin (Hardy[2]), Pauli und Handovsky l. c. und der fällenden Wirkung auf Lezithin entgegen. (Handovsky und Wagner[3]). Der physiologische Antagonismus zwischen Säure und Salz ist also verständlich. Schwieriger ist es, für den Synergismus von Base und Salz ein Modell zu finden. Denn Gelatine und Fibrin verhalten sich in Laugen ebenso wie in Säuren, d. h. sie quellen auch in Laugen, und dieser Einfluß wird durch die Salze gehemmt[4]) Dies erklärt also wohl den Antagonismus zwischen Lauge und Salz, der in dem eben zitierten Versuch mit Äthylamin und $CaCl_2$ am ausgeschlüpften Fundulus von Loeb bemerkt wurde. Ein Synergismus, wie er für eine kolloidchemische Theorie der Wirkungen auf die Eimembran von Fundulus erforderlich wäre, ist aber bisher wohl allein für die Auflösung von Globulinen bekannt (Hardy l. c.) und darauf stützt daher Loeb seine schon durch die Versuche über den Salzeffekt (S. 480) nahegelegte Annahme, daß die Eimembran Globuline enthält, deren Dispersionszustand über ihre Durchlässigkeit entscheidet.

Die spezifischen Wirkungen der Erdalkalisalze. Schon auf S. 667 wurde hervorgehoben, daß die normalerweise in den Zellmedien vorhandenen mehrwertigen Kationen, also *Ca* und *Mg*, durchaus nicht immer durch beliebige körperfremde mehrwertige Kationen vertreten werden können, daß die mehrwertigen vielmehr quantitativ und zum Teil sogar qualitativ verschieden wirken, ja daß in mancher Beziehung die körpereigenen sogar ganz unvertretbar seien. Das soll jetzt an Beispielen genauer dargelegt, und es soll nach den Gründen dieser spezifischen Wirkung gefragt werden.

Schon Loeb[5]) machte bei Gelegenheit seiner Fundulusexperimente darauf aufmerksam, daß die ausgeschlüpften Funduli als Ersatz für *Ca* nur *Sr* und *Mg* vertrügen, während das an den Eiern so wirksam gefundene $ZnSO_4$ oder ein anderes Schwermetallsalz nicht zu brauchen ist.

Die Muskeln verhalten sich je nachdem, wie man sie beansprucht, verschieden. Während die Erregung fibrillärer Zuckungen mittels reiner $NaCl$-Lösung durch zahlreiche mehrwertige Kationen aufgehoben werden

---

[1]) J. Loeb, Journ. of gen. physiol. **3**, 667 (1921). Siehe ferner S. 263.
[2]) Hardy, Journ. of physiol. **33**, 251 (1906).
[3]) Handovsky u. R. Wagner, Biochem. Zeitschr. **31**, 32 (1911).
[4]) Siehe auch Pauli u. Handovsky l. c.
[5]) J. Loeb, Americ. Journ. of physiol. **3**, 327 u. 383 (1900). Siehe auch S. 657.

kann (S. 660), gelingt es, die indirekte Erregbarkeit, die beim Einlegen eines Nerv-Muskelpräparats vom Frosch in physiologische Kochsalzlösung verschwindet, außer mit *Ca* nur noch mit *Sr* wieder hervorzurufen (Locke[1]). Ein Analogon dazu ist die Aufhebung der Vaguswirkung aufs Herz durch Weglassen des *Ca* (Schiff[2]); die Wirkung kann nach Busquet und Pachon (l. c.) nur durch *Ca*, nach Mines (l. c.) auch noch durch *Ba*, dagegen nicht durch *Mg* wiederhergestellt werden.

Seit Ringers[3]) Untersuchungen ist ferner bekannt, daß auch für die spontanen Kontraktionen des Froschherzens *Sr* die Rolle des *Ca* übernehmen kann; Mines (l. c.) fand beim Herzen von Pecten, daß außer *Sr* auch *Ba*, wenn auch nur schwach, die Wirkung des *Ca* hervorruft, während *Mg* ohne Einfluß ist. Auch bei der Tätigkeit von Selachierherzen kann nach Mines das *Ca* durch *Sr*, aber nicht durch *Mg* vertreten werden[4]). — Etwas anderes ist es, wenn man das Herz durch *K* stillstellt und dann durch mehrwertige Kationen wieder in Gang zu bringen sucht (Höber l. c.); dann zeigt sich, daß — wenigstens wenn auch noch eine ganz kleine Menge *Ca* gegenwärtig ist (etwa 0·01 % $CaCl_2$), — die *K*-Lähmung durch *Ca*, *Sr*, *Ba*, *Co*, *Mn*, *Ni* für längere oder kürzere Zeit aufgehoben werden kann.

Ebenso verhält sich der Magen vom Frosch (Höber l. c.). Wie das Herz erlahmt auch er in reiner Kochsalzlösung, nur daß es sich hier nicht bloß um die Aufhebung von Spontankontraktionen, sondern auch um die Aufhebung der elektrischen Erregbarkeit handelt, und wie durch *Ca*, so kann auch hier die Funktion durch *Sr* und *Ba*, aber durch keines der Schwermetallionen neu belebt werden. Nur wenn man die Lähmung durch einen *K*-Zusatz zur Ringerlösung bewirkt, dann sind außer den Erdalkalien auch noch andere zweiwertige Kationen zur Entlähmung geeignet.

Man muß aus diesen Versuchen an Herz, Magen und Nerv-Muskelpräparat wohl den Schluß ziehen, daß die Störung im Elektrolytgleichgewicht auf zweierlei Weise Schaden anrichtet. Beim Nerv-

---

[1]) Locke, Zentralbl. f. Physiol. **8**, 166 (1894); ferner Overton, Pflügers Arch. **105**, 176 (1904); Mines, Journ. of physiol. **42**, 251 (1911) u. **43**, 467 (1912); Höber, Pflügers Arch. **182**, 104 (1920).

[2]) Schiff, Recueil d. mémoires physiol. **I**, 653, Lausanne 1894; Busquet u. Pachon, Journ. de physiol. et pathol. gén. **11**, 807 u. 851 (1909).

[3]) S. Ringer, Practitioner **31**, 81 (1883); Journ. of physiol. **4**, 370 (1884).

[4]) Siehe hierzu auch Wiechmann, Pflügers Arch. **195**, 588 (1922).

Muskelpräparat bewirkt *Ca*-Mangel viel früher eine Aufhebung der indirekten Erregbarkeit als eine Aufhebung der direkten Erregbarkeit des Nerven oder des Muskels; Locke verlegte deshalb die Störung in die motorische Nervenendigung. Diese Störung kann nur durch Erdalkali kompensiert werden; dort befindet sich also eine anders elektrolytempfindliche Substanz, als etwa an dem Muskel selber, an dem die Schädigung der Funktion durch reine *NaCl*-Lösung oder durch *K*-Überschuß auch durch allerlei andere mehrwertige Kationen kompensiert werden kann, gerade so wie nach dem früher (S. 655ff.) Mitgeteilten die Schädigung der Blutkörperchen durch hypotonische *NaCl*-Lösung, die Verflüssigung der Cilien von Meerestieren, die Aufquellung der Eimembran, die Steigerung der Durchlässigkeit pflanzlicher Plasmahäute. Man kann also vielleicht annehmen, daß es die Synapse zwischen Nerv und Muskel ist, die eine für die Funktion nötige Konsistenz nur durch Erdalkali garantiert erhält (Overton l. c.), und in entsprechender Weise hätte zu gelten, daß auch beim Herzen und beim Magen durch den *Ca*-Mangel eine besondere Störung an der Verbindungsstelle zweier Gewebe zustande kommt, deren Kontakt für die Funktion unentbehrlich ist; dies wäre beim Herzen etwa der Übergang vom Reizleitungssystem zum Muskel oder bei Herz und Magen der Übergang vom Nervennetz zum Muskel. Diese Hypothese einer Verkittung verschiedener Gewebselemente vermittelst des *Ca* wird auch durch andere Beobachtungen nahegelegt, auf die wir nachher (S. 684) zu sprechen kommen.

Weiter ist eine gewisse beschränkte Vertretbarkeit des *Ca* auch bei dem rhythmischen Schlag der Medusen, der in vieler Hinsicht dem Schlag des Herzens ähnelt, nachgewiesen worden. Nach Loeb[1]) fängt der Schirm der Meduse (Polyorchis), der durch Wegschneiden des im Rand enthaltenen Nervensystems stillgestellt worden ist, in Meerwasser oder auch in Rohrzuckerlösung von neuem zu schlagen an, wenn man $CaCl_2$, $SrCl_2$ oder $BaCl_2$ hinzusetzt.

Auch am Nerven sind es besonders die Erdalkalien, welche bei der Erhaltung eines normalen Verhaltens das *Ca* vertreten können. So verglich Schreiter[2]) den Einfluß, den verschiedene zweiwertige Kationen auf das sogenannte Polarisationsbild des Nerven ausüben. Nach Bethe[3]) zeichnet sich die Stelle des Stromeintritts eines

---

[1]) J. Loeb, Journ. of biol. chem. **1**, 427 (1906).

[2]) Schreiter (unter Bethe) Pflügers Arch. **156**, 314 (1914).

[3]) Bethe, Allg. Anatomie u. Physiologie d. Nervensystems 1903, 277; Zeitschr.

mit Ringerlösung benetzten und von einem konstanten Strom durchflossenen lebenden, erregbaren Nerven durch verminderte, die Stelle des Stromaustritts durch vermehrte Färbbarkeit mit basischem Farbstoff aus[1]). Das Zustandekommen des Polarisationsbildes ist dabei an die Gegenwart des *Ca* in der Ringerlösung gebunden. Schreiter stellte nun fest, daß das *Ca* durch *Sr* und *Ba* (allenfalls auch durch *La* und *Ni*), aber nicht durch *Mg*, *Al*, *Co* und *Mn* vertreten werden kann.

Endlich untersuchten Hamburger und Alous[2]) die Frage, wie weit das *Ca* in seiner Bedeutung für die Nierenfunktion vertretbar sei. Die Niere vom Frosch vermag nämlich nur dann Glukose in der Blutbahn zurückzuhalten und am Übertritt in den Harn zu verhindern, wenn die anorganischen Bestandteile in der Durchströmungsflüssigkeit in ganz bestimmten Mengenverhältnissen vertreten sind (siehe Kap. 11). Eine geeignete Lösung ist z. B. 0·5 % $NaCl$ + 0·285 % $NaHCO_3$ + 0·01 % KCl + 0·02 % $CaCl_2$. Man kann nun das *Ca* vollkommen durch *Sr* oder *Ba* ersetzen, während *Mg* zur Abdichtung der Niere für Glukose vollkommen ungeeignet ist.

Es ergibt sich also, daß in dem normalen Kationengemisch, das zur Funktionserhaltung erforderlich ist, bei mancherlei Organen das *Ca* nur durch Erdalkali vertreten werden kann, und zwar am ehesten durch *Sr*, weniger durch *Ba* und meist nicht durch *Mg*.

Es gibt aber auch Fälle, in denen das *Ca* offenbar ganz unersetzlich ist. So haben z. B. Hamburger und de Haan[3]) gefunden, daß allein *Ca* das phagozytäre Vermögen, das die Leukozyten in 0·9 % Kochsalzlösung besitzen, zu steigern vermag; nach Gerlach[4]) ist *Ca* für die Erhaltung der Reflexerregbarkeit des Froschrückenmarks, nach Herbst[5]) im Entwicklungsmedium junger Aale unentbehrlich; Lillie[6]) zeigte, daß die lang anhaltende Hemmung der rhythmischen Aktion, welche bei Ctenophoren einer mechanischen Rei-

---

f. Biologie, **34**, 146 (1909); ferner Seemann, ebenda **33**, 310 (1908); A. Schwartz, Pflügers Arch. **138**, 487 (1911).

[1]) Siehe auch Bethe, ebenda **183**, 289 (1920).

[2]) Hamburger u. Alous, Biochem. Zeitschr. **94**, 129 (1919).

[3]) Hamburger u. Haan, Biochem. Zeitschr. **24**, 470 (1910).

[4]) Gerlach, ebenda **61**, 125 (1914).

[5]) C. Herbst, Arch. f. Entwicklungsmech. **17**, 482 (1904).

[6]) R. S. Lillie, Amer. journ. of physiol, **21**, 200 (1908).

zung folgt, an die Gegenwart von *Ca* gebunden ist, und daß weder *Ba* noch *Sr* dafür eintreten können.

Angesichts dieser Tatsachen wird der Versuch einer kolloidchemischen Deutung natürlich zunächst in den Hintergrund gedrängt; der physikalische Charakter der Wertigkeit des Kations hat offenbar hier nur nebensächliche Bedeutung und die spezifische chemische Natur des Ions erscheint als das Wesentliche. Denn das war ja gerade das Entscheidende für die Aufstellung einer kolloidchemischen Theorie von der Wirkung der Salzgemische, daß wir ganze Gruppen von Ionen nach der Ähnlichkeit ihrer physiologischen Wirkungen und ihrer physikalischen Eigenschaften zusammenfassen konnten, und daß die Wirkungsunterschiede, denen wir freilich überall in diesem Kapitel begegneten, doch nur Unterschiede der Quantität waren, wie Unterschiede im Flockungsvermögen oder in der Lösungsmittelaffinität. Hier aber kommen wir zu der Feststellung, daß das *Ca* einzigartig wirkt, oder daß höchstens chemisch nächst Verwandte ihm ähneln. Dies drängt natürlich viel mehr zu einem chemischen Erklärungsversuch, etwa zu der Frage, auf welche *Ca*-Verbindung es hier ankommt.

Dieser Standpunkt wird noch gestützt, wenn wir weiterhin feststellen, daß auch das zweite physiologisch wichtige mehrwertige Kation, das Magnesium, eine eigene Rolle spielt, ja trotz der Zusammengehörigkeit als Erdalkali oft als physiologischer Antagonist des Kalziums auftritt. Schon vor langer Zeit bemerkten J. Boehm[1]) und O. Loew[2]), daß man die schädliche Wirkung, die eine *Mg*-Salzlösung auf Pflanzengewebe (Keimwurzeln, Spirogyra) ausübt, durch Zusatz von *Ca*-Salz aufheben kann. Hansteen Cranner[3]) untersuchte die Vorgänge an den Keimwurzeln neuerdings genauer und fand, daß der Hauptangriffspunkt des *Mg* die Zellwand ist, die dabei gerade so wie in einer reinen *Na*- oder *K*-Salzlösung (S. 622) aufquillt, schleimig-gelatinös wird und sich verfärbt, während diese Veränderungen bei Zusatz einer genügenden Menge *Ca* ausbleiben[4]). Diese Menge muß verhältnismäßig groß sein; denn während zur Äquilibrierung von *K* 1 *Ca* auf 1000 *K* ausreichend ist, muß hier das Verhältnis mindestens 1 *Ca* auf 2 *Mg* betragen[5]).

---

[1]) J. Boehm, Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. Wien **71,** Abt. I (1875).

[2]) O. Loew, Flora **75,** 368 (1892), auch **92,** 489 (1903).

[3]) Hansteen Cranner, Jahrb. f. wiss. Bot. **47,** 288 (1910) und **53,** 536 (1914).

[4]) Siehe auch Kotte, Wissensch. Meeresuntersuchungen N. F. 17, Abt. Kiel Nr. 2 (1914).

[5]) Siehe auch Maschhaupt, Versl. v. Landbouwkundige onderzoek. d. Rijks-

In der Tierphysiologie ist die Aufmerksamkeit auf das Antagonistenverhältnis zwischen *Mg* und *Ca* besonders durch das Studium der sogenannten Magnesiumnarkose gelenkt worden. Darunter versteht man den schlafartigen Zustand, in den die Tiere nach Einverleibung größerer Mengen von $MgCl_2$ oder $MgSO_4$ verfallen (Meltzer und Auer[1]). Die Wirkung beginnt mit einer Aufhebung der indirekten Erregbarkeit der Muskeln, beim Menschen schließt sich daran als Symptom auch eines zentralen Angriffs Verwirrtheit, Somnolenz und Bewußtlosigkeit[2] an. Diese „Narkose" kann nun prompt, d. h. binnen einer Minute, durch Injektion von $CaCl_2$ unterbrochen werden[3], während *Sr* nicht wirkt[4]. Von einer Narkose zu sprechen, ist jedoch nicht berechtigt, weil die Narkotika physikochemisch durch ihre Oberflächenaktivität, physiologisch durch ihre Fähigkeit, Protoplasten zu durchdringen und ohne Ausnahme alle Funktionen — freilich mehr oder minder leicht — reversibel zu lähmen, ausgezeichnet sind (Kapitel 8). Bei den *Mg*-Salzen bilden den Angriffspunkt aber wohl — wenigstens in erster Linie — die Synapsen, ähnlich wie das für den *Ca*-Mangel wahrscheinlich erschien (S. 678).

Wenn man nämlich einen kurarisierten Muskel durch Zusatz von *Mg* zu Ringerlösung lähmt, so läßt sich nach Wiechmann[5] die Kontraktionsfähigkeit durch *Ca* nicht wieder wachrufen; bewirkt man aber durch den *Mg*-Zusatz nur eine Aufhebung der indirekten Erregbarkeit, die leichter eintritt als die Aufhebung der direkten, dann gelingt die antagonistische Beeinflussung mit *Ca*. Dem Nervmuskelpräparat vergleichbar sind Herz, Magen und Darm; sie alle werden durch *Mg*-Zusatz stillgestellt und können durch Hinzugeben von *Ca* (1 *Ca* : 2 *Mg*) zu erneuter Automatie erregt werden.

Man muß nun fragen, ob man es bei all diesen Erscheinungen, den destruktiven Wirkungen auf die Zellhaut der Pflanzen und den Lähmungserscheinungen bei den Tieren, mit Sonderwirkungen des *Mg* zu tun hat, oder ob andere Ionen ihm vergleichbar sind. Wiechmann (l. c.) hat darüber folgendes festgestellt: untersucht man

---

landbouwproefstations **19** (1916). Über entsprechende Beobachtungen bei der Entwicklung von Bakterien siehe v. Eisler, Zentralbl. f. Bakteriol. I **51,** 546 (1909).

[1]) Meltzer und Auer, Amer. journ. of physiol. 14, 15, 16 (1905/06).

[2]) Wiki, Journ. de physiol. et pathol. gén. 1906, Nr. 5; J. Schütz, Zeitschr. f. Balneol. 7 (1914/15); Markwalder, Zeitschr. f. exper. Med. **16,** 950 (1916).

[3]) Meltzer, Amer. journ. of physiol. **21,** 400 (1908).

[4]) Joseph und Meltzer, Journ. of pharm. and exper. ther. 1 (1909).

[5]) Wiechmann (unter Höber), Pflügers Arch. **182,** 74 (1920).

wie Hansteen Cranner den Einfluß der Ionen auf die Ausbildung der Keimwurzeln, so findet man, daß von mehrwertigen Kationen dem Mg allenfalls das komplexe Hexamminkobaltiion (S. 661) an die Seite zu stellen ist, während Sr, Ba, Co, Mn und Ni dem Ca zu vergleichen sind; denn diese alle können den schädlichen Einfluß des Mg (und auch K) besonders auf die Wurzelhaarbildung mehr oder weniger kompensieren. Anders liegen die Verhältnisse bei den tierischen Funktionen. Hier entfalten Mg-Wirkungen außer dem komplexen Co-Ion auch Co, Mn und Ni, und als ihre Antagonisten können außer Ca auch Sr und Ba funktionieren; dies ließ sich beim Nervmuskelpräparat, bei Herz, Magen und Darm zeigen. Aber auch das ganze Tier (Frosch) kann mit Hexamminsalz an Stelle von Mg gelähmt und mit Sr an Stelle von Ca wieder aufgeweckt werden. Ferner fand Mathews[1], daß die Entwicklung befruchteter Funduluseier auch in Lösungen der Chloride von Mg, Mn, Co und Ni vonstatten geht, wenn Ca hinzugefügt wird.

Werfen wir nun abermals die Frage nach einer Erklärung dieser Ionenwirkungen auf, so könnte man die Beobachtungen an den Pflanzen noch allenfalls an die früher (S. 655 ff.) mitgeteilten Beobachtungen über Kationenantagonismus und ihre kolloidchemische Wirkung (S. 663) anknüpfen; denn das Mg nimmt bekanntlich in seinen Eigenschaften eine Grenzstellung zwischen den Alkalien und den Erdalkalien ein. Es weicht zudem in seinen Dissoziationsverhältnissen von den übrigen Erdalkalien ab. Eine Lösung von $MgSO_4$ übt z. B. einen osmotischen Druck aus, der nur annähernd so groß ist, wie es einem Nichtleiter entspricht; trotzdem leitet sie den elektrischen Strom gut. Dies beruht wahrscheinlich teils auf der Bildung von Doppelmolekülen, teils auf komplexer Dissoziation dieser Doppelmoleküle unter Bildung von $Mg \cdot MgSO_4^{\cdot\cdot}$ und $MgSO_4 \cdot SO_4''$. Die Versuche an den Tieren ergaben aber eine ganz neue Gruppierung der mehrwertigen Kationen, die Erdalkalien auf der einen, die Schwermetalle zusammen mit Mg auf der anderen Seite.

Fassen wir zunächst allein den physiologisch besonders wichtigen Antagonismus zwischen Magnesium und Kalzium ins Auge, so hat Hansteen Cranner (l. c.) für seine Erklärung bei den Pflanzen folgendes mitgeteilt: die Zellulosezellwand ist durchsetzt von Phosphatiden und Phytosterinen, die zum Teil schon bei gewöhnlicher Temperatur durch reinstes Wasser herausgelaugt werden können, bei einer Temperatur von gegen 30° aber massenhaft in Form einer wolkigen

[1] Mathews, Amer. journ. of physiol. **12**, 419 (1905).

Trübung austreten. Diese Stoffe bilden nun konzentriert eine Masse, die in Wasser, aber auch in Alkali- und *Mg*-Salzlösung stark, dagegen in *Ca*-Salzlösung nur wenig quellungsfähig ist. Hansteen bringt dies in Analogie mit dem entsprechenden Verhalten der Magnesia- und der Kalkseifen; man käme also zu einer chemischen Erklärung des physiologischen Verhaltens; dieses würde auf der Bildung von Salzen verschiedener Löslichkeit beruhen. Allerdings ist auch dabei die Grenze gegen die Reaktionen der hydrophilen Kolloide schwer zu ziehen. Zudem ist die Verwandtschaft des physiologischen Antagonismus zwischen *Mg* und *Ca* mit Kolloidreaktionen auch nach manchen Beobachtungen unverkennbar. Vor allem ist wiederum an die Untersuchungen von Neuschlosz[1]) über den Einfluß der Salze auf die Oberflächenspannung von Lezithinlösungen zu erinnern. Wie beim Zusammenwirken von *Na* und *Ca* (S. 282) oder von *Na* und *K* (S. 673), so ist auch beim Zusammenwirken von *Ca* und *Mg* zu konstatieren, daß, während in den reinen Lösungen von $CaCl_2$ und $MgCl_2$ die Oberflächenspannung stark erhöht ist, durch Mischung der Salze in geeigneten Verhältnissen (am besten 1 : 1) die Oberflächenspannung so niedrig gehalten werden kann, daß sie derjenigen in reinem Wasser fast gleichkommt. Ferner ist auch bei Gelatine von Fenn[2]) für *Ca* und *Mg* in der gleichen Weise (S. 281) ein Antagonismus in ihrem Einfluß auf die Fällbarkeit festgestellt worden, wie für *Na* und *Ca*.

Aber auch die Ähnlichkeit zwischen *Ca* mit *Sr* und *Ba* einerseits und die Ähnlichkeit zwischen *Mg* mit *Co*, *Ni* und $Co(NH_3)_6$ andrerseits, die von Wiechmann in den tierphysiologischen Versuchen aufgefunden wurde, ist anscheinend am Kolloidmodell zu imitieren. Wiechmann (l. c.) brachte fein zerschnittene Froschmuskulatur, deren osmotische Eigenschaften also zerstört waren, in die verschiedenen Lösungen reiner Salze und Salzgemische und bestimmte nach einiger Zeit die Gewichtsänderungen. Es zeigte sich, daß bei Einhaltung bestimmter Konzentrationen die Chloride von *Ca*, *Sr* und *Ba* der Muskulatur Wasser entziehen, während sie in den Lösungen der Chloride von *Mg*, *Co*, *Ni* und $Co(NH_3)_6$ Wasser aufnimmt. Nach Einwirkung der Gemische fanden sich Gewichte, die zwischen den in den reinen Lösungen zustandekommenden lagen.

Wir kommen also doch wieder eher zu einer kolloidchemischen als zu einer chemischen Deutung der physiologischen Erscheinungen.

---

[1]) Neuschlosz, Pflügers Arch. **181**, 17 (1920).

[2]) Fenn, Proceed. Nat. Acad. of Sciences **2**, 534 (1916).

Die verdichtende Wirkung der Kalksalze. Nach den im letzten Abschnitt mitgeteilten Beobachtungen kann man sich vorstellen, daß die Kalksalze in Zellen und Geweben konsolidierend wirken, indem sie entweder die Zellgrenzflächen und Zellwände verdichten oder die natürliche Verkittung zwischen mehreren Grenzflächen verstärken. Diese Auffassung entspricht ja nun in vieler Hinsicht der Auffassung, die wir uns von der Wirksamkeit mehrwertiger Kationen überhaupt gebildet haben (S. 663ff.); es ist nur notwendig, diese Auffassung für die *Ca*-Wirkung besonders zu betonen, weil die Wirkung durchaus nicht beliebigen mehrwertigen Kationen zukommt, für das *Ca* dagegen stets charakteristisch zu sein scheint. Einige weitere Beobachtungen können die Anschauung befestigen.

Die Vorstellung, der Kalk diene unter anderem zur Verkittung mehrerer Zellen zu einem Gewebe, beruht in erster Linie auf der Feststellung von C. Herbst[1]), daß die Furchungszellen von Echinodermeneiern und anderen marinen Tieren in kalkfrei gemachtem Meerwasser auseinanderfallen, und wofern nur die Zellen sich noch in einem Punkt berühren, durch nachträglichen Kalkzusatz von neuem miteinander verbunden werden können. Auch die Fäden von Spirogyra zerfallen nach Benecke[2]) unter gewissen Umständen bei Kalkmangel in die einzelnen Zellen. Wie man hier die Ursache mit Overton[3]) in der Anwesenheit von pektinsaurem Kalzium als Zellkitt erblicken kann oder nach Hansteen Cranner (S. 682) in Kalziumphosphatiden, so müßte ein ähnlich konsistenter Stoff auch die Furchungszellen verbinden. Dieselbe Annahme wurde vorher (S. 678) zur Erklärung der Beobachtung gemacht, daß *Ca*-Mangel die indirekte Erregbarkeit des Muskels und die spontane Tätigkeit von Herz, Magen und Darm in reversibler Weise aufhebt, und ist auch brauchbar gegenüber der Feststellung von Overton, daß *Ca*-Mangel innerhalb des Zentralnervensystems die Reflexerregbarkeit zum Verschwinden bringt. Weiter kann man mit H. H. Meyer[4]) als Folge der Verdichtung eines Zellkitts wohl auch die therapeutisch so wichtigen Hemmungen entzündlicher Exsudationen durch Kalksalze ansehen. Nach Chiari und Januschke[5]) kann man nämlich durch eine prophylaktische subkutane

[1]) C. Herbst, Arch. f. Entwicklungsmech. **9**, 424 (1900) und **17**, 440 (1904).
[2]) Benecke, Jahrb. f. wissensch. Bot. **32**, 474 (1898).
[3]) Overton, Pflügers Arch. **105**, 176 (1904).
[4]) H. H. Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1910, 2277.
[5]) Chiari und Januschke, Arch. f. exper. Pathol. **65**, 210 (1911); siehe ferner Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1911, 6; Finsterwalder, Pflügers Arch. **153**,

oder intravenöse Injektion von $CaCl_2$ die Exsudatbildung verhindern, die ohne dies etwa in der Pleura oder auf der Konjunktiva durch Senföl, Thiosinamin, Terpentin u. a. hervorzurufen ist. Dasselbe läßt sich auch einfacher ohne künstliche Schädigung durch Gifte zeigen; nach R. J. Hamburger[1]) werden die Gewebe vom Frosch ödematös, wenn man die Gefäße mit 0·6 % $NaCl$ + 0·006 % $CaCl_2$ durchströmt, während 0·007 % bereits genüge, um den Übertritt der Flüssigkeit aus den Gefäßen ins Gewebe zu verhindern.

Auch die Abdichtung der Zellgrenzflächen durch Kalzium läßt sich noch direkter als in den meisten der früher beschriebenen Versuche durch Hinderung des Durchtritts sonst in die Zellen eindringender Stoffe beweisen. So sind die Zellen von Nitella genügend groß, um sie mit einer spitzen Glaskapillare anstechen und Zellsaft absaugen zu können; wenn man die Zellen nun in 0·05 *m* $NaNO_3$ einlegt, so läßt sich schon nach 3 Stunden NO_3' im Saft nachweisen, während in einem Gemisch von 10 Molen $NaNO_3$ und 1 Mol $Ca(NO_3)_2$ selbst nach 24 Stunden noch kein merklicher Eintritt stattgefunden hat (Osterhout[2])). Ähnlich verhält es sich mit dem Eintritt von Methylviolett in Spirogyren nach einem früher angegebenen Versuch von Szücs (S. 621), und auch bei den roten Blutkörperchen läßt sich der Übertritt von Br, der nach $NaCl$-Waschung der Körperchen mit Leichtigkeit erfolgt (S. 443 ff.), durch Zusatz von ein wenig $CaCl_2$ stark verzögern (Wiechmann[3])). Man ist danach vielleicht berechtigt, die Schutzwirkung der Kalksalze gegen manche Vergiftungen, wie den Schutz der Muskeln gegen Guanidin (Fühner[4])) oder des Herzens gegen Muskarin (Ishizaka und O. Loewi[5])) oder der Blutkörperchen gegen den lytischen Einfluß von Narkotikum (Höber[6])) ebenfalls als Folge einer Abdichtung aufzufassen.

Kalziumartige Wirkungen einiger organischer Verbindungen. Von O. Loewi[7]) ist gefunden worden, daß merkwürdigerweise das *Ca* bei seiner Wir-

---

546 (1913); Rosenow, Zeitschr. f. exper. Med. **4**, 427 (1916); Meissnêr, Arch. f. exper. Pathol. **84**, 181 (1919).

[1]) R. J. Hamburger, Biochem. Zeitschr. **129**, 153 (1922).

[2]) Osterhout, Journ. of gen. physiol. **4**, 275 (1922).

[3]) Wiechmann (unter Höber), Pflügers Arch. **189**, 109 (1921).

[4]) Fühner, Arch. f. exper. Pathol. **58**, 1 (1907).

[5]) Ishizaka und O. Loewi, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 593 (1905); siehe auch S. G. Zondek, Arch. f. exper. Pathol. **87**, 342 (1920) und **88**, 158 (1920); Wiechmann, Pflügers Arch. **195**, 588 (1922).

[6]) Höber, ebenda **166**, 531 (1917).

[7]) O. Loewi, Arch. f. exper. Pathol. **82**, 131 (1917); v. Konschegg, ebenda **71**, 251 (1913); siehe ferner v. Weizsäcker, ebenda **81**, 247 (1917).

kung auf den Herzschlag durch Strophanthin und andere Digitaliskörper vertreten werden kann. Wenn man z. B. das Herz durch Spülung mit *Ca*-freier Ringerlösung schwächt oder gar zum Stillstand bringt, so kann man es ebensogut durch Strophanthin wie durch *Ca* kräftigen oder erneut zum Schlagen bringen, und hat man zuerst mit Strophanthin eine systolische Kontraktur erzeugt, so kann man diese zum Schwinden bringen, wenn man das *Ca* aus der durchspülenden Ringerlösung entfernt. Ferner ist das Strophanthin wie *Ca* Antagonist des *K*; steigert man z. B. in der Ringerlösung den *K*-Gehalt auf das 10fache, dann läßt sich der zu erwartende Eintritt der Lähmung stark hinauszögern, wenn man Strophanthin hinzufügt. Es ist nun von vornherein nicht gerade wahrscheinlich, daß der Wirkungsmodus der nichtelektrolytischen Digitalisglukoside der gleiche ist wie der der Kalksalze; dennoch ist dies nach folgenden weiteren Versuchen der Fall: wir erfuhren soeben, daß die roten Blutkörperchen gegen *Br*-Ion durch $CaCl_2$ abgedichtet werden können, und hörten früher (S. 660), daß sie auch gegen Hämolyse durch Hypotonie oder durch Narkotikum mit *Ca* geschützt werden können. Genau das Gleiche gilt nun nach Wiechmann[1]) auch für Strophanthin und Digifolin, die in weniger als $^1/_{1000}\,\%$ eine deutliche abdichtende Wirkung ausüben. Zu demselben Schluß gelangten H. Straub und Kl. Meier[2]) auf Grund ihrer Messungen der Kohlensäurekapazität der roten Blutkörperchen (S. 467); sie fanden nämlich, daß der Knick in der Kohlensäurebindungskurve, der bei einer Suspension der Blutkörperchen in Kochsalzlösung bei 6,67 p_H gelegen ist, durch Zusatz von Strophanthin, Verodigen oder Digifolin ins Saurere verschoben wird (bis etwas 6,35 p_H), was nach ihrer Auffassung eine Verminderung der Permeabilität der Blutkörperchenoberfläche bedeutet (S. 468), und den gleichen Einfluß übt *Ca* aus, wenigstens oberhalb einer gewissen Konzentration[3]). Wenn wir weiterhin diese Abdichtung durch die Digitalisglukoside als Folge einer Konsolidierung der Plasmahautkolloide durch Entquellung oder durch Fällung ansehen, sowie wir für die *Ca*-Wirkung annahmen, so sprechen schließlich auch dafür Versuche an einfachen Kolloidsystemen; Pietrkowski[4]) gibt an, daß durch Strophanthin die Quellung von Gelatine verzögert, die Zahl von Ultramikronen in einer kolloidalen Goldlösung stark vermehrt wird.

Einen ähnlichen *Ca*-artigen Einfluß können anscheinend auch Alkaloidsalze ausüben. Osterhout[5]) stellte mit seiner Laminariamethode (S. 430) fest, daß, wenn man gewisse Konzentrationen und Zeiten einhält, die Permeabilität der Algen durch Nikotin, Koffein und Cevadin herabgesetzt, die Steigerung der normalen Permeabilität, die *NaCl* hervorruft, gehemmt werden kann. Als Kolloidanalogon ist vielleicht anzuführen, daß nach Freundlich die Alkaloidsalze bei negativen Suspensionskolloiden ähnlich wie die mehrwertigen anorganischen Kationen entladend und flockend wirken (S. 228, auch S. 192 und 200).

Die normale Ionenmischung. Kommen wir nun noch einmal auf den Ausgangspunkt dieses Kapitels zurück, auf die Frage, wie die Unentbehrlichkeit der anorganischen Salze zu verstehen ist, welcher Art

---

1) Wiechmann, Pflügers Arch. **194**, 435 (1922).
2) H. Straub und Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. **111**, 67 (1920).
3) H. Straub und Kl. Meier, ebenda **109**, 47 (1920).
4) Pietrkowski, ebenda **98**, 92 (1919).
5) Osterhout, Journ. of gen. physiol. **1**, 515 (1919.

die Wirkungen sind, die sie in den Organismen ausüben, so ist zu antworten, daß wir über das Stadium der einfachen Konstatierung der Unentbehrlichkeit, mit der keine Spur von Einblick in den physiologischen Mechanismus gewonnen ist, weit hinaus vorgedrungen sind vornehmlich durch die systematische Anwendung der Kolloidchemie. Aber wir stehen sicher erst in den Anfängen der Entwicklung dieses Forschungszweiges. Denn wir haben es im Organismus mit einem Gemisch vieler Kolloide zu tun, die mit fluktuierenden Grenzen teils dem Bereich der Suspension, teils dem der hydrophilen Kolloide angehören, und deren Dispersions-, Lösungs- und Ladungszustand von zahlreichen Variablen abhängig ist; die Kolloidchemie gibt uns aber zum Vergleich bisher fast nur ganz einfache Systeme. Dennoch ist es, wie wir sahen, möglich gewesen, bei geeigneter Wahl der Bedingungen für den physiologischen Versuch die einfachen Gesetze der Kolloidchemie im Organischen wiederzufinden; ganz wesentlich durch diesen Erfolg, durch die Aussicht zu einem Verständnis bekannter experimenteller Störungen der Lebensfunktionen durch Salze vorzudringen und von da aus auch in dunkle Gebiete der Pathologie hineinzuleuchten und vielleicht gar Handhaben für die Therapie zu gewinnen, ist das Interesse an den Fragen der Ionenwirkungen aufs lebhafteste entfacht. Der Forschung ist dabei ein natürlicher Gang vorgeschrieben; zuerst brauchen wir allseitige Kenntnisse darüber, wie die Elektrolytabhängigkeit der einzelnen Organe und Funktionen beschaffen ist, was alles aus leichten Abänderungen des normalen Ionenmediums resultieren kann, welche krankhaften Reaktionen als Ionenwirkungen aufzufassen sind; die Konstatierung dieser Zusammenhänge kann aber ganz unabhängig von der Frage nach dem Mechanismus der Störungen vor sich gehen. Erst nachträglich sind dann Aufgaben zu lösen, wie wir sie in diesem Kapitel stellten, nämlich die Aufgaben, die physiologischen und klinischen Befunde aus der physikalischen Chemie heraus oder irgendsonstwie zu erklären. Das Wesentliche, was darüber bisher gesagt werden kann, ohne sich allzusehr in Spekulationen zu verlieren, ist hier mitgeteilt. Zum Schluß soll aber auch in aller Kürze ein Überblick darüber gegeben werden, wie mannigfaltig schon nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen die Ionen der anorganischen Salze den physiologischen und pathologischen Lebensablauf beeinflussen, um auf die Weise den Aufgabenkreis für den weiteren Ausbau der physikalischen Chemie der physiologischen und pathologischen Ionenwirkungen zu umgrenzen. Wir wollen dabei vor allem die Hauptkationen, *Na*, *K* und *Ca*, ins Auge fassen.

Beginnen wir mit derjenigen Organfunktion, die am frühesten und gründlichsten auf ihre Salzabhängigkeit hin studiert worden ist, mit dem Herzschlag. Die Wirkungen der anorganischen Ionen äußern sich hier bekanntlich in Tempo, Höhe und Form der Kontraktionen, im Stoffwechsel, in Reizbarkeit und Reizleitung, in den elektrischen Äußerungen und den Antworten auf nervöse Erregungen. Es läge jenseits des Themas dieses Buches, sollten alle diese Einflüsse einzeln geschildert werden. In der Hauptsache zeigt sich immer wieder ein Gegensatz zwischen *Na* und *K* einerseits und *Ca* andrerseits. Dabei ist *K* der viel stärkere Antagonist des *Ca* als *Na*; dem *Na*-Ion dürfen wir wohl überhaupt zusammen mit dem *Cl* mehr die Funktion zuschreiben, bestimmte Grundbedingungen für den Lösungszustand der organischen Kolloide und zugleich einen bestimmten osmotischen Druck der Säfte zu gewährleisten. *K* und *Ca* sind aber keineswegs in dem Sinne Antagonisten, daß das eine stets fördert und das andere stets hemmt; sondern an ein und demselben Herzen ist der funktionelle Einfluß je nach Ort und Umständen wechselnd. So wirkt nach Kolm und E. P. Pick[1]) *K* fördernd auf das Sinusgebiet und hemmend auf den Ventrikel, *Ca* bewirkt das Gegenteil, und Vorbehandlung mit *Ca*-reicher Ringerlösung (0·1—0·16 % $CaCl_2$) prädisponiert das Herz zu einer kontrakturierenden Wirkung des *K*, während *K* ohne den *Ca*-Überschuß die Diastole verstärkt (Loewi[2])). Etwas Ähnliches gilt auch für *Na*; nach Sakai[3]) folgt auf Herabsetzung des *NaCl*-Gehalts beim intakten ausgeschnittenen Herzen Verlangsamung, bei dem in ventrikulärer Automatie schlagenden Herzen Beschleunigung; Sinus und Kammer haben also gegensätzliche Empfindlichkeit gegen *Na*; und nach S. G. Zondek[4]) antwortet ein Herz, wenn es zuvor mit *Na*-armer Ringerlösung durchspült ist, auf normale Ringerlösung mit starker Verkleinerung der Systolen, eventuell mit diastolischem Stillstand, ein mit *Na*-Überschuß vorbehandeltes dagegen mit vergrößerten Pulsen. — Auch beim Studium der Herzinnervation macht sich der Einfluß der Vorgeschichte merkwürdig geltend; während, wie wir (S. 677) sahen, völliger Ausschluß des *Ca* die Vaguswirkung auf das Herz aufhebt, bewirkt Herabsetzung des *Ca*-Gehaltes der durchspülenden Lösung nicht, wie man erwarten könnte, eine Herabsetzung, sondern im Gegenteil eine Verstärkung der

---

1) Kolm und E. P. Pick, Pflügers Arch. **185**, 235 (1920).

2) O. Loewi, Arch. f. exper. Pathol. **83**, 366 (1918).

3) Sakai, Zeitschr. f. Biol. **64**, 505 (1914); siehe auch F. B. Hofmann, ebenda **66**, 293 (1913).

4) S. G. Zondek, Biochem. Zeitschr. **121**, 87 (1921).

Vaguswirkung (O. Loewi[1])), während nach Vorbehandlung mit einem *Ca*-Überschuß das Herz auf die Vagusreizung nicht mit Verlangsamung, sondern paradoxerweise mit Beschleunigung antwortet (Fr. Kraus[2])). — All diese Befunde schließen keineswegs die Annahme aus, daß ein kolloides Substrat den Angriffspunkt für die Ionen darstellt, da wir auch im Gebiet der Kolloidchemie gegensätzlichen Wirkungen der Ionen je nach Art des Kolloids und nach Konzentration des wirksamen Ions öfter begegnet sind; jeder genauere Einblick in die Verhältnisse mangelt aber bisher.

Ähnlich wie das Herz verhalten sich alle übrigen dem vegetativen Nervensystem unterstellten Organe, wie Iris, Gefäße, Bronchen, Magen, Darm, Blase, Uterus u. a. Für ihre normale Betätigung sind sie durchaus auf ein bestimmtes Gemisch der Kationen *Na*, *K* und *Ca* angewiesen, und gerade so wie oberer und unterer Herzabschnitt, reagiert auf eine bestimmte Änderung des Gemisches auch der eine Teil von ihnen mit vermehrter, der andere mit verminderter Funktion. Vermehrung des *K*-Gehalts bewirkt beim Meerschweinchendarm z. B. Steigerung des Tonus, beim Uterus dagegen Senkung; Vermehrung des *Ca*-Gehalts wirkt umgekehrt[3]). Auch die Umstimmung der Erregbarkeit eines Organes durch Einwirkung eines Ionengemisches von anomaler Zusammensetzung kommt hier wieder vor. Nach Turolt[4]) hemmt Adrenalin z. B. die Bewegungen des nichtgraviden Meerschweinchenuterus; wird der *Ca*-Gehalt der Nährlösung aber zuvor gesteigert, so wirkt nun Andrenalin tonisierend. Gerade entgegengesetzt reagiert der nichtgravide Uterus des Menschen; er spricht an sich auf Adrenalin mit Tonussteigerung an; ist er aber mit *Ca*-Überschuß behandelt, so bringt Adrenalin ihn zur Erschlaffung.

Weiter finden wir auch die Gewebsatmung abhängig von der Art der Kationenmischung. Überträgt man z. B. Seeigeleier aus dem Meerwasser in isotonische *NaCl*-Lösung, der auch *KCl* zugesetzt sein kann, so steigt nach O. Warburg[5]) der Sauerstoffkonsum beträchtlich.

---

[1]) O. Loewi, Arch. f. exper. Pathol. **70**, 343 (1912).

[2]) Fr. Kraus, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, 201; siehe hierzu ferner A. Fröhlich und E. P. Pick, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **11**, 89 (1920).

[3]) Siehe u. a. Chiari und A. Fröhlich, Arch. f. exper. Pathol. **64**, 214 (1911), S. G. Zondek, Biochem. Zeitschr. **132**, 362 (1922).

[4]) Turolt, Arch. f. Gynäkol. **115**, 600 (1922); s. auch Spiro, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20, E. P. Pick, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 50; Tezner und Turolt, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **24**, 1 (1921).

[5]) O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 1 (1908); **60**, 443 (1909); **66**, 305 (1910); ferner Loeb u. Wasteneys, Bioch. Zeitschr. **36**, 345 (1911); **37**, 410 (1911).

Die Ursache ist der *Ca*-Mangel; denn ein geeigneter Zusatz von $CaCl_2$ kann die Atmung zur Norm zurückbringen[1]. In ähnlicher Weise ist die CO_2-Produktion von Bac. subtilis nach Brooks[2] und von Aspergillus niger nach Gustafson[3] von dem Verhältnis $Na:Ca$ oder $K:Ca$ abhängig. Nur ein ganz bestimmtes Verhältnis der Kationen sichert den natürlichen Gaswechsel.

Mit der Veränderung der Gewebsatmung im Zusammenhang steht auch der Einfluß der Kationen auf die Körpertemperatur. Schaps[4] machte zuerst darauf aufmerksam, daß durch subkutane oder intravenöse Injektion von physiologischer *NaCl*-Lösung bei vielen Säuglingen, ferner nach anderen Autoren auch bei Tieren, besonders Kaninchen und Meerschweinchen, eine flüchtige Temperatursteigerung hervorgerufen werden kann, das sogenannte „Salzfieber". Für die Deutung, daß auch dabei die Störung des normalen Ionengleichgewichts das Wesentliche sei, wurde vor allem angeführt[5], daß intravenöse Injektion sorgfältig bereiteter Ringerlösung im allgemeinen kein Fieber erzeuge[6]; nach L. F. Meyer[7] soll auch *KCl* indifferent sein, was jedoch von H. Freund und E. Schlosz[8] nicht bestätigt wird. Da der Effekt der *NaCl*-Injektion in seiner Größe außerordentlich variiert und in vielen Fällen ganz vermißt wird, so hat man nach Fehlerquellen gesucht und solche teils im „Wasserfehler", d. h. in der Verunreinigung des destillierten Wassers durch Bakterientoxine[9], teils in Beimengungen von Kupferspuren zum destillierten Wasser[10] gefunden, welche beide pyrogen wirken. Aber namentlich H. Freund und Rietschel vertreten doch auf Grund der Erfahrungen mit der Ringerlösung und auf Grund der Feststellung, daß auch orale Verabreichung von wenigen

---

[1] O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **66**, 305 (1910); siehe auch Meyerhof, Biochem. Zeitschr. **33**, 291 (1911).

[2] Brooks, Journ. of gen. physiol. **2**, 5 (1919).

[3] Gustafson, ebenda **2**, 17 (1919).

[4] Schaps, Versamml. deutsch. Naturforsch. u. Ärzte 1906.

[5] L. F. Meyer u. Rietschel, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 50; Bock, Arch. f. exper. Pathol. **68**, 1 (1912); H. Freund, ebenda **65**, 223 (1911).

[6] Siehe indessen: Friedemann u. Davidson, Arch. f. Hygiene **71** (1909); H. Freund u. E. Grafe, Arch. f. exper. Pathol. **67**, 55 (1912).

[7] L. F. Meyer, Versamml. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte 1909, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5.

[8] E. Schlosz, Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**, 441 (1911).

[9] Siehe dazu Wechselbaum, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, 778; Münch. med. Wochenschr. 1911, 1510.

[10] Rietschel, Münch. med. Wochenschr. 1914, 648.

Gramm Kochsalz an Säuglinge oder an Kaninchen häufig Fieber bewirke, den Standpunkt, daß es ein wirkliches Salzfieber gebe. Nach Rolly und Christjansen[1]) entsteht das Fieber viel regelmäßiger und ist auch dauerhafter, wenn Kaninchen (statt mehrmals 20 ccm physiologische Kochsalzlösung) mehrmals 10 ccm 3% *NaCl*-Lösung injiziert erhalten. Rolly und Christjansen führen dies auf die Hypertonie der Lösung zurück und erblicken in dem höheren Fieber nicht den reinen Ausdruck einer erhöhten Salzwirkung, sondern die Folge einer durch die Hypertonie verursachten Zellschädigung, durch die Zelleiweiß in die Blutbahn eintritt.

Wenn demnach wohl kaum mit voller Bestimmtheit gesagt werden kann, daß eine relative oder absolute Vermehrung der *NaCl*- bzw. *Na*-Ionenkonzentration pyrogen wirkt, so scheint einwandfrei erwiesen, daß Vermehrung der *Ca*-Konzentration antipyretisch wirkt. So kann nach L. F. Meyer, E. Schlosz, Heubner[2]) u. a. das Salzfieber durch Verabreichung von $CaCl_2$ unterdrückt oder die normale Körpertemperatur unter die Norm getrieben werden, und wenn nach Starkenstein[3]) einerseits durch Injektion eines *Ca*-fällenden Salzes ein Zustand von Übererregbarkeit im Nervensystem herbeigeführt wird, der sich u. a. auch in Fieber äußert, so kann andrerseits durch gleichzeitige oder nachfolgende *Ca*-Injektion dieses Fieber wieder beseitigt werden. Ferner knüpfte H. Freund[4]) an Versuche von Luithlen[5]) an, nach denen Kaninchen durch Grünfutter *Ca*- und *K*-reicher und *Na*-ärmer werden, dagegen bei Haferfütterung *Na* aufspeichern und *Ca* und *K* verlieren, und zeigte, daß die Hafertiere stärker zu Fieber disponiert sind als die Grünfuttertiere.

Die Veränderung des Bestandes an gelösten anorganischen Salzen greift aber wohl in jeder Hinsicht tief in den Stoffwechsel hinein, wie zahlreiche Untersuchungen über den Einfluß der Salzzufuhr auf Sauerstoffverbrauch, Kohlensäureproduktion, Eiweißzersetzung u. a. ehren[6]). Doch ist hier der Einfluß der einzelnen Ionen noch nicht

---

[1]) Rolly u. Christjansen, Arch. f. exper. Pathol. **77**, 34 (1914).

[2]) Heubner, Verhandl. Kongr. f. inn. Med. 1913, 108.

[3]) Starkenstein, Arch. f. exper. Pathol. **77**, 45 (1914).

[4]) H. Freund, ebenda **65**, 225 (1911).

[5]) Luithlen, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20; Arch. f. exper. Pathol. **68**, 209 (1912); **69**, 365 (1912).

[6]) Siehe dazu etwa: H. Freund u. E. Grafe, Arch. f. exper. Pathol. **67**, 55 (1912); Verzár, Bochem. Zeitschr. **34**, 41 (1911); Zuntz, Veröffentl. d. Zentralstelle f. Balneol. **2**, 39 (1913); ferner Tigerstedt, in Nagels Handb. der Physiol. I. 521 (1905), Heubner im Handb. der Balneol. II, 1922.

klar zu übersehen. Auffallend ist auch die oft bemerkte Tatsache, daß *Na*-Salze die Retention von Wasser im Körper fördern, *Ca*-Salze sie herabsetzen[1]. Wie weit in all diesen Fällen die Veränderung des normalen Gleichgewichts der Salze unmittelbar oder mittelbar die Funktionsänderung herbeiführt, ist noch zweifelhaft. Neuerdings mehren sich die Stimmen, welche die Meinung vertreten, daß die Störung der Salzmischung mit einer Veränderung des Säure-Basen-Gleichgewichts der Säfte einhergeht; so wird z. B. die Tetanie, die bisher zumeist als unmittelbare Folge von *Ca*-Mangel der Säfte angesehen wurde, von Freudenberg und György u. a. als „Alkalosis" aufgefaßt und ist in der Tat durch Säurezufuhr zu bekämpfen, durch Zufuhr von Alkali, am besten als sekundäres Alkaliphosphat oder durch Überventilation und dadurch erzeugte CO_2-Verminderung künstlich hervorzurufen. Zur Erklärung dieses Zusammenhangs sind unter anderem wohl von großer Wichtigkeit Feststellungen von Spiro[2] und Mond[3], nach denen, wahrscheinlich infolge von Komplexbildung, $CaCl_2$ die Reaktion einer Aminosäure- oder Eiweißlösung ins Saure, KCl etwas ins Alkalische verschiebt[4]; Spiro erblickt in diesem Verhalten eines Ampholyten eine neue Möglichkeit, die antagonistischen Ionenwirkungen zu erklären[5].

---

[1] Siehe dazu bes. L. Blum, Verhandl. Kongr. f. inn. Med. **26**, 122 (1909); L. F. Meyer, Jahrb. f. Kinderheilk. **71**, 1 (1910); L. F. Meyer u. S. Cohn, Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**, 360 (1911); Schlosz, ebenda **3**, 441 (1912).

[2] Spiro, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20.

[3] R. Mond, Pflügers Arch. **200**, 422 (1923). S. auch Rona u. Petow, Biochem. Zeitschr. **137**, 356 (1923).

[4] Siehe auch Fr. Kraus u. S. G. Zondek, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 20.

[5] Nur beiläufig sei hier auch auf die Ansicht von Zwaardemaker hingewiesen, nach welcher das *K* vor allem vermöge seiner Radioaktivität wirkt: Zwaardemaker, Pflügers Arch. **173**, 28 (1919), **193**, 317 (1920); Journ. of. physiol. **53**, 273 (1920), **55**, 3 (1921); Biochem. Zeitschr. **132**, 94 (1922); ferner de Boer, Arch. neurol. **3**, 352 (1919), Halbertsma, Pflügers Arch. **197**, 611 (1923). Siehe dagegen: R. F. Loeb, Journ. of gen. physiol. **3**, 229 (1920); Libbrecht, Arch. internat. de physiol. **15**, 446 (1920); R. A. Peters, Journ. of physiol. **55**, 22 (1920); Zondek, Biochem. Zeitschr. **121**, 76 (1921); Ph. Ellinger, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **116**, 226 (1921); Verzár u. Szanyi, Biochem. Zeitschr. **132**, 53 (1922); A. J. Clark, Journ. of pharmacol. **18**, 423 (1922); H. J. Hamburger, Biochem. Zeitschr. **139**, 509 (1923).

Zehntes Kapitel.

Elektrische Vorgänge an physiologischen Grenzflächen.

In dem vorigen Kapitel wurde untersucht, wie die physiologischen Eigenschaften von lebenden Zellen und Geweben sich verändern, wenn man die natürlichen elektrolytischen Lösungen, von denen sie umgeben sind, durch bestimmte andere elektrolytische Lösungen austauscht. Die Diskussion der Ergebnisse führte in den meisten Fällen zu der Auffassung, daß die beobachteten Abänderungen der Eigenschaften als die unmittelbaren Folgen von Veränderungen der Plasmamembranen durch die anders beschaffenen Elektrolyte anzusehen sind. In diesem Kapitel wird hauptsächlich erörtert werden, in welcher Weise erstens Konzentrationsänderungen der natürlichen Elektrolyte in der unmittelbaren Nachbarschaft der Zellgrenzflächen infolge der Durchleitung eines elektrischen Stromes durch die Gewebe zustandekommen, und welche physiologischen Folgen diese Änderungen haben, und zweitens soll sozusagen die Kehrseite dieser Vorgänge besprochen werden, nämlich wie in den Geweben infolge des Zustandekommens von Ionenkonzentrationsänderungen an den Grenzen oder auch infolge des natürlichen Bestehens von Konzentrationsdifferenzen die Bedingungen für das Auftreten elektrischer Ströme geschaffen werden. Wir wollen mit der Erörterung der zweiten Frage anfangen.

Charakterisierung der bioelektrischen Ketten. Das wichtigste Charakteristikum der in Tieren und Pflanzen auftretenden elektrischen Potentiale und Ströme ist das Fehlen der Leiter erster Klasse, die jedes galvanische Element neben den Leitern zweiter Klasse, den Elektrolyten, zusammensetzen. Für die älteren Autoren bedeutete dies die Hauptschwierigkeit, um zu einer Theorie der bioelektrischen Erscheinungen zu gelangen. Wohl gibt es reine Flüssigkeitsketten ohne Leiter erster Klasse, die sich aus mehreren nebeneinander befindlichen und zu einem Kreise geschlossenen wäßrigen Elektrolytlösungen zusammensetzen, bei denen die elektromotorische Kraft aus der Summierung der einzelnen, an den Grenzen der Lösungen dank den verschiedenen Ionengeschwindigkeiten auftretenden Kontaktpotentiale resultiert. Aber die elektromotorischen Kräfte solcher Ketten sind sehr klein, zu klein, um etwa die Kraft der Muskelströme, welche mehr als 0·08 Volt betragen kann, zu erklären, oder wenn sie größer sind, — wie z. B. in einer Kette, welche von Dolezalek und Krüger[1]) aus 35% H_2SO_4 |

[1]) Dolezalek und Krüger, Zeitschr. f. Elektrochemie **12**, 669 (1906).

30% *NaCH$_3$COO* | 20% *LiCl* zusammengestellt ist, und welche 0·065 Volt hergibt —, so handelt es sich um so hohe Elektrolytkonzentrationen, wie sie am Aufbau der bioelektrischen Ketten nie beteiligt sein können. Speziell ist der Versuch gemacht worden, die bei der Tätigkeit und beim Absterben so häufig auftretende Säuerung zur Erklärung heranzuziehen, welche ja wegen der großen Wanderungsgeschwindigkeit der Wasserstoffionen in der Tat dem Entstehen von diffusionselektromotorischen Kräften besonders Vorschub leisten kann. Aber es brauchte auch da ganz unverhältnismäßig hohe Konzentrationen von Säure, um den Anforderungen der wirklichen Verhältnisse mit der einfachen Nebeinanderschaltung mehrerer wäßriger Lösungen zu genügen.

Das vorliegende Problem konnte erst der Lösung entgegengeführt werden, als durch Untersuchungen von Wilhelm Ostwald, Nernst, Cremer und Haber gezeigt war, daß sich auch Ketten von erheblicher elektromotorischer Kraft aufbauen lassen, wenn man an Stelle der gewöhnlichen Kombination von Metallen und Elektrolytlösungen eine Anordnung trifft, bei der wäßrige Elektrolytlösungen durch eine zweite Phase voneinander getrennt werden, sei es, daß man eine mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit oder daß man eine Membran mit beschränkter Ionendurchlässigkeit dazwischen gibt. Solche „diphasischen Flüssigkeitsketten" entwickeln ihre elektromotorische Kraft vornehmlich an den Phasengrenzen, die Natur der Phasengrenzpotentiale ist aber in der Hauptsache von zweierlei Art; entweder beruhen sie darauf, daß die zweite Phase als auswählendes Lösungsmittel für die Ionen fungiert, oder darauf, daß ihre Ionendurchlässigkeit infolge einer porösen Struktur beschränkt ist. Je nachdem wollen wir von diphasischen Verteilungspotentialen oder von Membranpotentialen sprechen.

Die diphasischen Verteilungspotentiale. Nach Nernst[1]) muß ein Phasengrenzpotential an der Grenze zweier nicht mischbarer elektrolytischer Lösungsmittel im allgemeinen aus folgendem Grunde auftreten: es ist anzunehmen, daß der Verteilungssatz von Berthelot und Jungfleisch (S. 489) auch für die Ionen gilt, daß aber jedes Ion seinen eigenen Verteilungsfaktor hat. Dann kann aber das wahre Verteilungsgleichgewicht von den einzelnen Ionen nicht erreicht werden; denn angenommen die relative Löslichkeit des Kations in dem zweiten nicht wäßrigen Lösungsmittel — wir wollen es mit Beutner kurzweg als

---

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chem. **9**, 140 (1892); Nernst und Riesenfeld, Ann. d. Physik (4) **8**, 600 (1902).

„Öl“ bezeichnen — sei größer als die des Anions, so wird aus elektrostatischen Gründen der entsprechende Kationenüberschuß im Öl nicht zustandekommen können, das Kation wird sich also schwächer auf das Öl verteilen, als seinem eigentlichen Gleichgewicht entspricht; das Umgekehrte gilt für das Anion. Nur in chemisch unmerklichem Maß wird mehr Kation als Anion in die zweite Phase hineingehen; dies wird sich aber deutlich in einem Potentialsprung äußern, der von dem Verhältnis der „Lösungsdrucke“ der beiden Ionen (S. 108) abhängen muß.

Die Größe dieses Potentialsprungs ist formulierbar[1]). Man denke sich ein Metallsalz durch Schütteln mit zwei nicht miteinander mischbaren Lösungsmitteln ins Gleichgewicht gebracht; wenn man dann in die beiden Lösungen das zugehörige Metall als Elektroden eintaucht, also die Kombination: Metall | Metallsalz in Wasser | Metallsalz in „Öl“ | Metall herstellt, und dann die Metalle miteinander verbindet, so erweist sich das System als stromlos, weil die Voraussetzung für die galvanische Betätigung das Vorhandensein eines Ungleichgewichts ist, während hier trotz der Verschiedenheit der Ionenkonzentrationen in den beiden flüssigen Phasen Gleichgewicht herrscht. Dessen ungeachtet müssen an den Phasengrenzen verschiedene Potentialsprünge vorhanden sein, nämlich an den beiden Elektroden die Potentialen $\pi_1 = \frac{RT}{F} \ln \frac{C_a}{c_a}$ und $\pi_2 = \frac{RT}{F} \ln \frac{C_b}{c_b}$ (S. 107), wo c_a und c_b die Konzentrationen des Metallions und C_a und C_b Konstanten, die elektrolytischen Lösungsdrucke (S. 108) in bezug auf die zwei Lösungsmittel bedeuten. Wenn aber die elektromotorische Kraft der Kette gleich 0 ist, so kann das nur daher kommen, daß $\pi_1 - \pi_2$ entgegengesetzt gleich ist π, dem diphasischen Verteilungspotential. Es ist also:

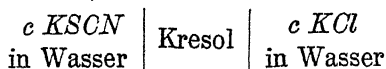
$$\pi = \frac{RT}{F} \ln \frac{c_a}{c_b} C;$$

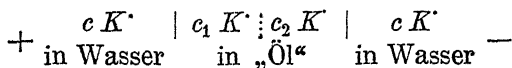
darin bedeutet C eine für das sich auf die zwei Lösungsmittel verteilende Ion charakteristische Größe. Die Phasengrenzkraft an der Grenze zweier nicht mischbarer elektrolytischer Lösungsmittel ist also formulierbar, wenn beiden Phasen ein Ion gemeinsam ist; denn nur auf dieses gemeinsame Ion beziehen sich c_a und c_b der Gleichung.

Die elektromotorische Kraft der „Ölketten“. Wir können nun aber zu einer stromliefernden Anordnung gelangen, wenn wir für ein Un-

[1]) Haber, Ann. d. Physik (4) **26**, 927 (1908); Haber und Klemensiewicz, Zeitschr. f. physik. Chem. **67**, 385 (1909).

gleichgewicht des Systems sorgen, etwa in der folgenden speziellen Art und Weise (Beutner[1]):

$$\begin{array}{c|c|c} c\,KSCN & \text{Kresol} & c\,KCl \\ \text{in Wasser} & & \text{in Wasser} \end{array}$$

KSCN und *KCl* sind in der gleichen Konzentration c im Wasser vorhanden; da *KSCN* das *KCl* erheblich an Löslichkeit im „Öl" übertrifft, so bildet sich auf der Seite des *KSCN* im Öl eine salzreiche Schicht mit hoher $K^{\cdot}$-Konzentration, auf der Seite des *KCl* eine salzarme Schicht mit niedriger $K^{\cdot}$-Konzentration. In bezug auf $K^{\cdot}$ haben wir also folgende Verhältnisse:

$$+ \begin{array}{c|c|c} c\,K^{\cdot} & c_1 K^{\cdot} \,\vdots\, c_2 K^{\cdot} & c\,K^{\cdot} \\ \text{in Wasser} & \text{in „Öl"} & \text{in Wasser} \end{array} -$$

In der Ölphase herrscht also Ungleichgewicht, es wird Diffusion eintreten und dementsprechend ein Diffusionspotentialsprung zustandekommen, dessen Größe von der relativen Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen im Öl abhängen wird. Dieser Potentialsprung ist aber wahrscheinlich für gewöhnlich gegenüber den Phasengrenzkräften zu vernachlässigen; die Gesamtkraft der „Ölkette" wird alsdann:

$$\pi = \frac{RT}{F} \ln \frac{c}{c_1} - \frac{RT}{F} \ln \frac{c}{c_2} = \frac{RT}{F} \ln \frac{c c_2}{c c_1} = \frac{RT}{F} \ln \frac{c_2}{c_1}.$$

Die Verhältnisse sind also vergleichbar denen in einer gewöhnlichen Silberkonzentrationskette: $Ag \mid c_1 Ag^{\cdot} \,\vdots\, c_2 Ag^{\cdot} \mid Ag$ (S. 109), wobei $c_1 > c_2$ sei; die beiden öligen Lösungen mit den verschiedenen $K^{\cdot}$-Konzentrationen entsprechen den beiden Silbersalzlösungen, die beiden wäßrigen Lösungen der Ölkette mit der gleich großen $K^{\cdot}$-Konzentration den *Ag*-Elektroden mit ihrem bestimmten elektrolytischen Lösungsdruck. Die Ölkette ist also reversibel in bezug auf das Kation. Demgemäß liegt auch der positive Pol der Kette auf der linken Seite.

Je nach Auswahl der Salzpaare kann nun die Stromrichtung aber auch die umgekehrte sein. Stellen wir nach Beutner z. B. die Kette zusammen: c Dimethylanilin-*HCl* | Guajacol | c *NaCl*, dann ist der Pol auf der linken Seite negativ. Denn das allen Phasen gemeinsame Ion ist diesmal Cl', die Kette ist also reversibel in bezug auf das Anion, und die Stromrichtung ist dadurch bestimmt, daß entsprechend der größeren Öllöslichkeit des Dimethylanilin-*HCl* an der linken Grenze der Ölphase das Anion in höherer Konzentration vorhanden ist, als an

[1] R. Beutner, Die Entstehung elektrischer Ströme in lebenden Geweben. Stuttgart 1920.

der rechten. Infolgedessen werden *Cl*-Ionen aus der *NaCl*-Lösung ins Öl hineingetrieben und treten auf der anderen Seite aus der Ölphase in die Dimethylanilin-*HCl*-Lösung aus. Die elektromotorische Kraft ist in derselben Weise zu formulieren wie bei der vorigen Ölkette.

Auch den Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung hat Beutner gegeben. Man kann nämlich annehmen, daß die Ionenkonzentrationen c_1 und c_2 in der Ölphase angenähert den Erhöhungen der Leitfähigkeit proportional sind, welche beim Schütteln des Öls mit den wäßrigen Lösungen zustande kommen; dann kann man π aus dem Verhältnis dieser Erhöhungen berechnen. Die Messung von π nimmt man so vor,

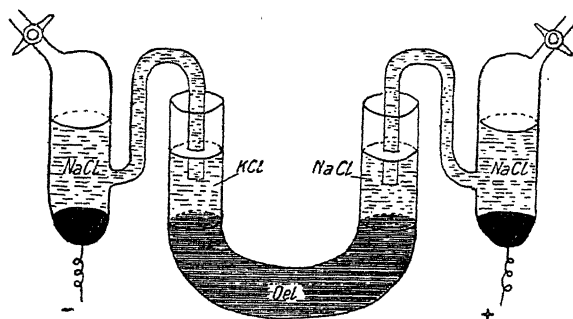



Abb. 96.

daß man aus den wäßrigen Lösungen mit gesättigten *KCl*-Kalomelelektroden ableitet (S. 129), so wie es die Abbildung 96 darstellt. Man erhält eine gute Übereinstimmung zwischen Rechnung und Beobachtung. Da nun die elektromotorischen Kräfte dieser Ölketten, wie wir noch sehen werden, genügend groß sind, um mit den an lebenden Geweben beobachteten, bis zu 0·1 Volt betragenden elektromotorischen Kräften vergleichbar zu sein, so erscheint die Frage nach der Herkunft der bioelektrischen Potentiale bei Mangel von Leitern erster Klasse prinzipiell lösbar.

Wir wollen hieran anschließend zwei weitere wichtige Fragen erörtern, nämlich erstens, welchen Einfluß die Natur der Salze und zweitens welchen Einfluß die Natur des „Öls“ hat.

Die elektromotorische Wirksamkeit verschiedener Salze in Ölketten. Diese Frage ist von Beutner in der Weise geprüft worden, daß er auf der einen Seite der Ölkette stets die gleiche Salzlösung anbrachte, und nur die andere Seite variierte. Auf die Weise erhielt er z. B. mit den verschiedenen anorganischen *Na*-Salzen, gemessen gegen *n*/10 *KCl*, bei verschiedenen Ölen folgende Werte in Millivolt:

	Salizylaldehyd	o-Kresol	Phenol	o-Toluidin
Na_2SO_4	+21	−32	−24	−115
$NaCl$	+24	+11	+12	+ 2
$NaNO_3$	+22	+20	+30	+ 68
NaJ	+23	+18	+20	+133
$NaSCN$	+39	+36	+35	+140

Die Vorzeichen bedeuten die Polladung auf der Seite des angegebenen Salzes.

Die Anionen wirken also ungefähr gemäß der oft genannten lyotropen Reihe. Dies erscheint wohl begreiflich; denn wir hörten ja, daß es für die elektromotorische Kraft der Ölketten auf die relative Löslichkeit der Salze bzw. ihrer Ionen in den beiden Lösungsmitteln ankommt, die Größe der Lyotropie hängt aber, wie wir (S. 271) sahen, mit der Hydratation der Ionen, also mit ihrer Affinität zum Wasser zusammen, es tritt also das zweite Lösungsmittel mit dem Wasser in Konkurrenz, und über den Effekt entscheidet das Verhältnis der Affinitäten. In der beobachteten Anionenreihe ist die Hydratation beim SO_4 am größten, beim SCN am geringsten; dementsprechend wird SO_4 dem Öl am schwersten eine negative Ladung erteilen und SCN am leichtesten; auf der Seite der Na-Salze wird also die Kette bei Anwesenheit von SO_4 am schwächsten, bei Anwesenheit von SCN am stärksten positiv sein müssen, so wie es die Tabelle zeigt. Dieser Theorie entsprechend konnte Beutner auch zeigen, daß beim Schütteln der Öle mit gleichkonzentrierten wäßrigen Lösungen der Salze das Rhodansalz den Ölen eine größere Leitfähigkeit erteilt als das Sulfat.

Hiernach ist auch zu erwarten, daß die höchsten elektromotorischen Kräfte bei den Ölketten dann zustande kommen, wenn man einem anorganischen ein organisches Salz gegenüberstellt. Dies trifft auch in der Regel zu; dabei erzeugen dann Salze mit organischem Kation (etwa basische Farbstoffe, Alkaloidsalze) starke Negativierung, Salze mit organischem Anion (etwa Säurefarbstoffe, Salizylat, Oleat) starke Positivierung. Als Beispiel seien die Wirkung einiger Farbstoffe und anorganischer Salze nach Matsuo[1]) (bezogen auf $m/10$ KCl) gegenübergestellt[2]) (S. 699 oben). Der basische Farbstoff Methylenblau wirkt also stark negativierend, der Säurefarbstoff Cyanol stark positivierend.

[1]) Matsuo (unter Höber), Pflügers Arch. **200**, 132 (1923).

[2]) Siehe dazu außer Beutner (l. c.) auch Freundlich und Gyemant, Zeitschr. f. physikal. Chem. **100**, 182 (1922) und Natannsen (unter Höber), Pflügers Arch. **196**, 637 (1922).

	$m/100$ $NaCl$	$m/100$ Methylenblau	$m/100$ Na_2SO_4	$m/100$ Cyanol
Benzaldehyd	— 16	— 149	— 12	+ 55
Guajacol	+ 1	— 30	— 2	+ 20
o-Toluidin	— 37·5	— 102	— 91	+ 75

Die elektromotorische Wirksamkeit der verschiedenen „Öle". Variiert man in den „Ölketten" nicht die Salze, sondern das Öl, so ergibt sich, daß im allgemeinen ein Öl um so wirksamer ist, je mehr es sauren oder basischen Charakter hat, während die chemisch indifferenten Körper (z. B. Benzol, Toluol) auch elektrisch wenig aktiv sind (Beutner). Wie dies zu erklären ist, wird weiterhin gezeigt werden. Bemerkenswert ist, daß bei sauren Ölen (Salizylaldehyd, Kresol, Guajacol u. a.) besonders die Kationen, bei basischen Ölen (Toluidin, Xylidin, Anilin u. a.) die Anionen ihre Unterschiede in dem Einfluß auf die elektromotorische Kraft hervorkehren. Dafür gibt auch die Tabelle auf S. 698 ein Beispiel. Es kommt auch vor, daß die Reihenfolge, in der die verschiedenen Ionen auf die Kraft der Kette einwirken, bei Gegenwart eines basischen Öls umgekehrt verläuft als bei Gegenwart eines sauren Öls (Matsuo l. c.). Dies zeigt die folgende Tabelle:

	Guajacol	*o*-Toluidin
$CsCl$	— 10	+ 9
$RbCl$	± 0	+ 5
KCl	± 0	± 0
$NaCl$	+ 7	— 9
$LiCl$	+ 20	— 11·5

Im Hinblick auf zahlreiche Feststellungen des vorigen Kapitels ist dies Ergebnis von großem Interesse.

Der sogenannte Konzentrationseffekt bei den Ölketten. Die bisher besprochenen Arten von Ölketten sind nicht die einfachsten Formen. Einfacher ist es, wenn ein und derselbe Elektrolyt in zwei verschiedenen Konzentrationen an die beiden Seiten der zweiten Phase angrenzt. Zu dieser Kategorie von Ketten gehören die von Cremer[1]) und von Haber und Klemensiewicz[2]) untersuchten Glasketten. Wenn man das Ende eines Reagenzglases zu einer möglichst dünnwandigen Kugel aufbläst, sie mit Lauge füllt und in Säure eintaucht, so erhält man beim Ableiten aus den beiden wäßrigen Lösungen elek-

[1]) Cremer, Zeitschr. f. Biol. **47**, 1 (1906).

[2]) Haber und Klemensiewicz, Ann. d. Physik (4) **26**, 927 (1908); Zeitschr. f. physik. Chem. **67**, 385 (1909).

tromotorische Kräfte bis zu 1 Volt. Untersucht man die Abhängigkeit der elektromotorischen Kraft von der beiderseitig vorhandenen Wasserstoffzahl, so zeigt sich, wie Haber fand, daß die elektromotorische Kraft der Kette

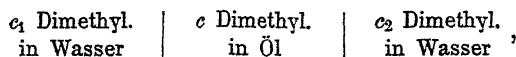
$$\pi = \frac{RT}{F} \ln \frac{[H^{\cdot}]_s}{[H^{\cdot}]_a}$$

ist, wenn $[H^{\cdot}]_s$ und $[H^{\cdot}]_a$ die $H^{\cdot}$-Konzentrationen in der sauren und der alkalischen Lösung bedeuten; der positive Pol der Kette liegt auf der alkalischen Seite. Die Anwesenheit anderer Ionen außer $H^{\cdot}$ in den wäßrigen Lösungen ist ohne Bedeutung[1]. Haber nahm deshalb an, daß die Glasphase Spuren von Wasser enthalte, und daß deshalb in ihr kleinste Mengen $H^{\cdot}$ in konstanter Konzentration enthalten seien. Die Kette wäre also reversibel in bezug auf die H-Ionen; die Glasphase entspräche einer Wasserstoffelektrode.

Für uns wichtiger und vielseitiger sind die entsprechenden Konzentrationsketten von Beutner mit Öl als zweiter Phase. Hier zeigt sich, daß bei Anwendung beliebiger Elektrolyte die elektromotorische Kraft um so größer ist, je größer die Konzentrationsdifferenz; dies Phänomen wird von Beutner als Konzentrationseffekt bezeichnet. Überlegt man sich im Anschluß an das Vorhergegangene die Theorie der Erscheinung; so sollte man den Konzentrationseffekt eigentlich nicht erwarten; denn auch für Elektrolyte sollte der Verteilungskoeffizient unabhängig von der Konzentration sein, und deshalb sollten die diphasischen Verteilungspotentiale an den beiden Grenzflächen des Öls gleich groß sein. In der Tat ist denn auch der Konzentrationseffekt gleich 0, wenn sich wirklich das Salz beim Schütteln der verschieden konzentrierten wäßrigen Lösungen mit dem Öl proportional den Konzentrationen verteilt, wie z. B. Natriumsalizylat gegenüber Salizylaldehyd. In zahlreichen Fällen verläuft die Verteilung aber nicht proportional, und dann tritt auch der Konzentrationseffekt auf. Vorbedingung dafür ist, daß das Öl Säure- oder Basencharakter hat und infolgedessen mit dem Salz in chemische Reaktion tritt. Ist z. B. Dimethylanilin-HCl der Elektrolyt und Salizylaldehyd das Öl, so bildet sich durch Reaktion der im Öl in kleinen Mengen enthaltenen Salizylsäure Dimethylanilin-Salizylat, und da der Gehalt an Salizylsäure begrenzt ist, so herrscht durch die ganze Ölphase die gleiche konstante Konzentration an Dimethylanilin-Ion; wir haben also eine Kette:

[1] Siehe dazu auch Freundlich und Rona, Sitzungsber. d. Preuß. Akad. d. Wissensch. 1920, 397; s. auch S. 199.

c_1 Dimethyl. in Wasser	c Dimethyl. in Öl	c_2 Dimethyl. in Wasser

,

und die Betrachtungen S. 696 ergaben, daß die Gleichung gelten muß:

$$\pi = \frac{RT}{F} \ln \frac{c_2}{c_1}.$$

Die Kette ist dann völlig vergleichbar einer Silberkonzentrationskette, die an Stelle der gewöhnlichen Form: $Ag \mid c_1\, AgNO_3 \mid c_2\, AgNO_3 \mid Ag$ folgendermaßen gebaut ist: $c_1\, AgNO_3 \mid Ag \mid c_2\, AgNO_3$, wobei von den Enden mit Elektroden vom Typus der Kalomelelektroden abgeleitet wird; die Dimethylanilin-Ölphase sendet danach ebenso wie das Metall mit einem konstanten elektrolytischen Lösungsdruck Kationen in die beiden wäßrigen Lösungen. Daher muß der positive Pol auf Seite der verdünnten Lösungen liegen.

Die Theorie wird nach Beutner durch die Messungen mehr oder weniger gut verifiziert. Angenommen es werde $\frac{c_2}{c_1} = 5$ gewählt, dann müßte $\pi = 0{\cdot}0001983\ T \log 5$ oder bei 18° $\pi = 0{\cdot}058 \log 5 = 0{\cdot}040$ sein. Dies wäre der zu erwartende Maximalwert; zwischen diesem und dem Wert 0 kann je nach Art der Verteilung des Außenelektrolyten, d. h. auch je nach Beschaffenheit der Ölphase der Effekt schwanken. Ein Beispiel für das Verhalten ist das folgende:

KCl, Salizylaldehyd	
$m/2$ gegen $m/10$	0·021 Volt
$m/10$ „ $m/50$	0·025 „
$m/50$ „ $m/250$	0·034 „
$m/250$ „ $m/1250$	0·041 „
$m/2$ gegen $m/1250$	0·121 Volt

Die Spannung liegt also dem theoretischen Maximalwert desto näher, je verdünnter die wäßrigen Lösungen sind. Dies ist das Gewöhnliche; warum, soll hier nicht auseinander gesetzt werden. Von Wichtigkeit ist aber noch, daß, wenn statt eines sauren ein basisches Öl den Mittelleiter bildet, der Konzentrationseffekt nach Beutner entgegengesetzte Richtung hat, der positive Pol liegt also auf der Seite der konzentrierten Lösung. Dies beruht darauf, daß jetzt das Anion das den Phasen gemeinsame Ion ist.

Die Membranpotentiale. Die bioelektrischen Potentiale können nicht bloß durch diphasische Flüssigkeitsketten mit ölartiger Zwischenphase nachgeahmt werden, sondern auch durch diphasische Ketten, in denen die wäßrigen Elektrolytlösungen durch eine den Ionenaustausch be-

schränkende Membran getrennt gehalten werden. Wilhelm Ostwald[1]) kam auf Grund von Untersuchungen über die elektrischen Eigenschaften von Niederschlagsmembranen zu der Annahme, diese Membranen könnten dadurch zum Sitz einer elektromotorischen Kraft werden, daß sie für eine Ionenart, Kationen oder Anionen, vorzugsweise durchgängig seien, und da die Grenzflächen der lebenden Zellen sich mehr oder weniger wie Niederschlagsmembranen verhalten, so sprach er die Vermutung aus, die elektrischen Eigenschaften von Muskeln und Nerven möchten durch das Studium der Membranpotentiale eine Erklärung

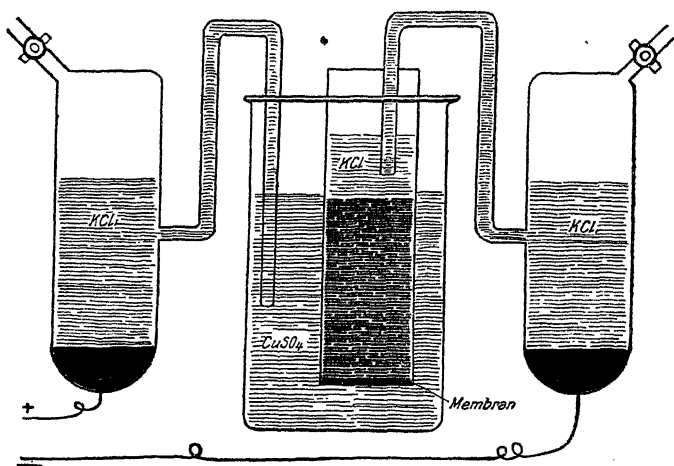



Abb. 97.

finden, und lenkte mit diesem Gedanken die Elektrophysiologie auf physikalisch-chemisches Gebiet. Einen Beweis für seine Anschauung durch Messung von elektromotorischen Kräften unter Variierung von Elektrolyten und Elektrolytkonzentrationen gab Ostwald nicht. Einen größeren Fortschritt brachten auch hier erst Beobachtungen von Beutner[2]).

Seine Messungen wurden folgendermaßen vorgenommen (siehe Abbildung 97): Ein beiderseits offenes Glasrohr wurde mit erwärmter $m/40$ $K_4Fe(CN)_6$-Lösung in 10% Gelatine gefüllt und erstarren gelassen. Die Röhre wurde in $m/20$ $CuSO_4$-Lösung eingetaucht; es bildet sich dann auf der Gelatineoberfläche eine Niederschlagsmembran von Ferrozyankupfer. Man überschichtet darauf die Gelatine in der Röhre mit $m/10$ KCl-Lösung und leitet aus dieser sowie aus der $CuSO_4$-

[1]) W. Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chem. **6**, 71 (1890).

[2]) l. c. Siehe auch Brünings, Pflügers Arch. **117**, 409 (1907).

Lösung mit $m/10$ KCl-Kalomelelektroden ab. Man erhält dann eine elektromotorische Kraft von 0·1—0·12 Volt.

Wenn man nun die $CuSO_4$-Konzentration in der „Außenlösung" verändert, so erhält man nach Beutner nur unregelmäßige, nicht reproduzierbare Abnahmen der elektromotorischen Kraft. Anders, wenn man zu der $CuSO_4$-Lösung verschiedene Mengen K-Salz hinzufügt! Dann ergibt sich eine reversible Abhängigkeit von der $K^{\cdot}$-Konzentration, z. B.

$m/40$ $CuSO_4 + m/40$ KCl	0·02 Volt	
$m/40$ $CuSO_4 + m/200$ KCl	0·061 „	Diff. 0·041 Volt
$m/40$ $CuSO_4 + m/1000$ KCl	0·098 „	„ 0·037 „

Bei 5facher Verdünnung der KCl-Lösung steigt also die elektromotorische Kraft ungefähr um 0·04 Volt, d. h. um den aus der Theorie des Konzentrationseffekts (S. 701) abgeleiteten Wert. Der positive Pol der Kette liegt auf der $CuSO_4$-Seite.

Beutner schließt deshalb, daß die Kette als eine für K-Ion reversible Konzentrationskette fungiert, und er nimmt an, daß die Membransubstanz irgendwie K-Ion enthält, in Komplexbindung, adsorbiert oder gelöst. Die Membrankette verhielte sich also prinzipiell ebenso wie eine Ölkette mit einem sauren Öl als zweiter Phase. Der höhere Wert von 0·1—0·12 Volt, den die Kette ohne Zusatz von K-Salz gibt, beruht dann darauf, daß infolge einer geringfügigen Permeabilität für $K^{\cdot}$ die „reine" $CuSO_4$-Lösung doch etwas $K^{\cdot}$ enthielte.

Auch Variation des Kations (Na, H, NH_4) ändert nach Beutner die Größe der elektromotorischen Kraft ähnlich wie bei einer Ölkette; Variation des Anions scheint ohne Einfluß zu sein. Es handelt sich also um eine reine Kationenreversibilität.

Nun ist aber schon rein substantiell der Vergleich der Niederschlagsmembran mit einem ölartigen Lösungsmittel nicht recht plausibel, und die genauere Untersuchung wird ohne Zweifel deutliche Unterschiede im Verhalten aufdecken. Das läßt sich aus Versuchen von Matsuo[1]) schließen, der Messungen an einer anderen Niederschlagsmembran, nämlich einer Membran aus gerbsaurer Gelatine (in der vorher geschilderten Anordnung von Beutner) ausgeführt und gefunden hat, daß ihr gegenüber die bei Ölketten hochaktiven organischen Salze, wie z. B. basische und Säurefarbstoffe (S. 698), unwirksam sind. So ergab sich:

---

[1]) **Matsuo** (unter **Höber**), Pflügers Arch. **200**, 132 (1923).

	$m/100$ $NaCl$	$m/100$ Methylenblau	$m/100$ Na_2SO_4	$m/100$ Cyanol
gerbsaure Gelatine (bei $p_H = 7{\cdot}1$)	+ 22	+ 23	+ 18·7	+ 8·5

Die Theorie der Ölketten kann also keineswegs in Bausch und Bogen für die „Membranketten“ übernommen werden.

Der Ostwaldsche Gedankengang legt ja aber auch noch eine ganz andere Auffassung nahe. Ist nämlich eine Membran für die eine Ionenart eines Elektrolyten durchlässig, für die andere undurchlässig, und befindet sich auf der anderen Seite der Membran ein zweiter Elektrolyt, für dessen beide Ionen die Membran durchlässig sei, so kommt es, wie wir früher (S. 216 ff.) sahen, nach Donnan im Diffusionsgleichgewicht zu ungleichmäßiger Verteilung auch der diffundierenden Ionen; bei Undurchlässigkeit für das eine Kation wird das andere quasi abgestoßen, das zu diesem zugehörige Anion quasi angezogen, und dieser Konzentrationssprung muß sich unter anderm in einem Donnanschen Potentialsprung $\pi = \frac{RT}{F} \ln \frac{c_1}{c_2}$ äußern (S. 606), welcher in dem am einfachsten zu realisierenden Fall, daß der eine Elektrolyt ein Kolloidelektrolyt ist, auch leicht nachgewiesen werden kann (S. 260). Aber gerade dieser Fall hat physiologisch vielleicht keine große Bedeutung; denn die Theorie der Donnan-Gleichgewichte ergibt, wie der Tabelle Seite 230 entnommen werden kann, daß der Ionenkonzentrationssprung nur dann nennenswert ist, wenn die molekulare Konzentration des Kolloidelektrolyten stark über die des frei diffundierenden Elektrolyten überwiegt. Die Anwesenheit von reichlich Salz in der Umgebung der Zellen würde also, unter der Voraussetzung, daß letztere für die Salze durchlässig wären, der Ausbildung eines Donnanpotentials nicht günstig sein (siehe auch S. 459); denn die molekulare Konzentration der Eiweißkörper, die in erster Linie bei den Zellen als Kolloidelektrolyte in Frage zu ziehen wären, kann naturgemäß nur ziemlich klein sein. Anders wäre es, wenn man mit ionenpermeablen Membranen im eigentlichen Sinn Ostwalds zu rechnen hätte, wie sie freilich künstlich bisher nicht hergestellt wurden, aber nach unseren Erfahrungen über die Anionenpermeabilität der Blutkörperchen (S. 443 ff. und S. 602) von der Natur wahrscheinlich dargeboten werden. An solchen Membranen könnten leicht hohe Potentialsprünge zustande kommen; sie würden aber, ganz vergleichbar dem an den Ölketten studierten Konzentrationseffekt, bei Vermehrung der Konzentration der Außenelektrolyte abnehmen müssen.

Aber nicht bloß der Konzentrationseffekt, sondern auch die Wirkung der verschiedenen Salze kann bei den Membranketten auf einem anderen Mechanismus beruhen als bei den Ölketten. Matsuo hat seine Versuche mit Membranen aus gerbsaurer Gelatine unter anderem so angestellt, daß er die Gelatinesäule beidseitig mit der Niederschlagsmembran abschloß, nachdem die Gelatine auf eine ganz bestimmte (alkalische, neutrale oder saure) Reaktion gebracht war. Leitete er dann auf der einen Seite konstant mit $m/10$ KCl, auf der anderen Seite mit irgendeinem Alkalichlorid ebenfalls in $m/10$ Konzentration ab, so ergaben sich folgende elektromotorische Kräfte in Millivolt:

	$p_H = 9{\cdot}4$	7·1	4·7	4·5	3·7
KCl	0	0	0	0	0
$NaCl$	+ 5·7 ↓	+ 3·3 ↓	+ 0·9 ↓	0 ↑	− 1·5 ↑
$LiCl$	+ 13·2	+ 10·0	+ 3·9	− 0·3	− 2·0

Die Umkehrung der Kationenreihe, der wir schon (S. 699) bei den Ölketten begegneten, wenn — je nachdem — ein saures oder ein basisches Öl verwendet wurde, die aber vor allem von der Kolloidchemie her geläufig ist, kommt also auch hier vor; man sieht, wie auf der alkalischen Seite von etwa $p_H = 4{\cdot}6$ aus die Positivierung, auf der sauren Seite die Negativierung von K nach Li hin fortschreitet. $p_H = 4{\cdot}6$ bedeutet aber ungefähr den isoelektrischen Punkt der Gelatine (S. 256); die elektromotorische Kraft ist in ihm gleich 0. — Auch die Hofmeistersche Anionenreihe in der Anordnung SO_4, Cl, J, SCN, Salizylat tritt hier wie bei den Ölketten (S. 698) in Erscheinung. Nur die organischen Ionen wirken anders, wie es für die Farbstoffionen bereits angegeben wurde. So entspricht etwa die Wirkung des Tetramethylammoniumions in der Gelatinekette nach Matsuo nicht seiner Öllöslichkeit, wohl aber seinem Einfluß auf den Lösungszustand hydrophiler Kolloide. Man kann also im ganzen sagen, daß die Ionen in den Membranketten die elektromotorische Kraft so beeinflussen, wie wenn sie auf ein quellbares System wirkten, und dies ist dann möglicherweise so zu verstehen, daß die Elektrolyte die Porengröße in der Niederschlagsmembran durch Quellung und Entquellung der die Membran aufbauenden Teilchen und damit auch das Maß der Ionendurchlässigkeit verändern können; denn bis zu einem gewissen Grad müssen auch die Niederschlagsmembranen die Ionen stets durchlassen, da sie anders den elektrischen Strom nicht leiten können. Diese Hypothese eines »Ionensiebs« schließt sich an die früher (S. 486) erwähnten Beobachtungen von Bigelow und Bartell und an die Betrachtungen

von Tinker (S. 487) an. Die experimentelle Durcharbeitung steht noch aus[1]).

Wenden wir uns nun der Frage nach der Natur der bioelektrischen Potentiale zu, so haben wir nach dem Vorangegangenen vor allem eine Entscheidung darüber anzustreben, ob die bioelektrischen Potentiale mit den diphasischen Verteilungspotentialen der Ölketten oder mit den Membranpotentialen zu vergleichen sind.

Die Natur der elektromotorischen Kräfte unverletzter ruhender Organe. Die relativ übersichtlichen Verhältnisse, denen wir bei den Ölketten begegnet sind, legen es nahe, zunächst nach einem Vergleich mit deren Konzentrationseffekt und mit der elektromotorischen Wirksamkeit der verschiedenen Salze bei den Lebewesen zu suchen.

Der Konzentrationseffekt ist zuerst am tierischen Organ, nämlich am Warmblüternerven von Macdonald[2]) beobachtet worden, noch bevor er den Physikochemikern bekannt war. Auch die logarithmische Beziehung zwischen elektromotorischer Kraft und Salzkonzentration fiel Macdonald bereits auf; er formulierte die elektromotorische Kraft des Nerven, wenn von dessen Oberfläche und Querschnitt mit unpolarisierbaren Elektroden abgeleitet wurde und der Nerv zuvor in Salzlösung verschiedener Konzentrationen c gelegen hatte, durch die Gleichung:

$$\pi = a \log \frac{k}{c};$$

darin bedeutet a die ursprüngliche elektromotorische Kraft des unvorbehandelten Nerven (die elektromotorische Kraft seines „Ruhestromes"), k eine Konstante.

Enger an die Ölkettenversuche schließen sich Versuche an, die J. Loeb und Beutner[3]) an verschiedenen Pflanzenteilen, insbe-

---

[1]) Siehe zu den Grundlagen für eine Theorie der bioelektrischen Potentiale auch Rohonyi, Biochem. Zeitschr. **66**, 231 und 248 (1914) und **130**, 68 (1922). — In kürzlich angestellten Versuchen hat R. Mond gefunden (Pflügers Arch. **203**, 247 (1924), daß konzentrierte Eiweißsole auch ohne Überzug mit einer Niederschlagsmembran sich prinzipiell ebenso verhalten wie Matsuos Membran aus gerbsaurer Gelatine. Will man die Betätigung dieser „Eiweißketten" erklären, so muß man sich nach Mond wohl vorläufig auf die Annahme verschiedener Affinitäten zwischen Elektrolyten und dem Eiweiß beschränken, die den verschiedenen Lösungsaffinitäten der Salze zu den Ölen, durch deren Vorhandensein die Ölketten nach Beutner sich betätigen, an die Seite zu stellen wären.

[2]) J. S. Macdonald, Proc. Roy. Soc. of London **67**, 310 (1900); Thompson Yates Labor. Liverpool **4**, Part 2 (1902).

[3]) J. Loeb u. Beutner, Biochem. Zeitschr. **41**, 1 (1912) u. **44**, 303 (1912); ferner **51**, 300 (1913).

sondere am Apfel, Matsuo (l. c.) an der Leber vom Frosch anstellte. Ein möglichst unverletzter Apfel wird in einen flachen Napf mit *m*/10 *KCl*-Lösung gelegt, und auf seine obere Kuppe ein Tropfen derselben Lösung gebracht; leitet man dann aus dem Napf und dem Tropfen mit *m*/10 *KCl*-Kalomelektroden ab, so findet man eine elektromotorische Kraft gleich 0. Ersetzt man nun die Lösung im Napf sukzessive durch anders konzentrierte *KCl*-Lösungen, so tritt ein Strom auf, dessen elektromotorische Kraft um so größer ist, je größer die Konzentrationsdifferenz, und dessen Richtung im äußeren Schließungsbogen von der verdünnteren zur konzentrierteren Lösung verläuft. Loeb und Beutner fanden z. B.:

KCl, Apfel.

m/10 gegen *m*/50	0·028 Volt
m/50 „ *m*/250	0·035 „
m/250 „ *m*/1250	0·035 „

Die Kette ist gut reversibel. Mit anderen Salzen findet man ähnliche Werte. Der Apfel verhält sich also wie eine Ölkette (S. 701); auch die Größe der elektromotorischen Kraft nähert sich in dem eben angegebenen Beispiel dem von der Theorie geforderten Maximalwert von 0·04 Volt. Wir werden nachher sehen, daß die Ölphase beim Apfel in seiner Schale repräsentiert ist.

Die Versuche an der Froschleber wurden so angestellt, daß der eine Lappen andauernd in ein und dieselbe Lösung eintauchte, während beim anderen verschiedene Lösungen ausgewechselt wurden. Ein Versuch mit *KCl* ergab für *m*/10 gegen *m*/50 0·012, *m*/50 gegen *m*/250 0·015, *m*/250 gegen *m*/1250 0·012. Noch geringfügiger ist nach Beutner der Konzentrationseffekt beim Muskel.

Man wird nun die Frage aufwerfen, wie die zweite Phase dieser Ketten konstituiert sein mag. Loeb und Beutner verwiesen als Antwort auf die Feststellung, daß manche „Öle“, die als zweite Phase elektromotorisch ziemlich inaktiv sind, dadurch zur Erzeugung eines starken Konzentrationseffekts befähigt werden, daß man Lezithin, Kaphalin, Ölsäure und dergleichen in ihnen aufgelöst. Sie fanden z. B.

	m Kresol	10% Lezithin in *m*-Kresol
m/1 gegen *m*/10 *KCl*	0	0·037 Volt
m/10 „ *m*/100 „	0·007	0·030 „
m/100 „ *m*/1000 „	0·020	0·022 „

Man könnte daher dazu neigen, in diesen Versuchen ein neues Argument für die Lipoidtheorie zu erblicken und eine aus Lipoiden aufgebaute Plasmahaut als zweite Phase aufzufassen. Aber wir müssen

uns daran erinnern, daß der Konzentrationseffekt ja auch bei den Niederschlagsmembranen zu finden ist, denen nichts von einer lipoiden Beschaffenheit anhaftet, und die vielleicht überhaupt nicht auf Grund von Lösungsmitteleigenschaften elektromotorisch wirksam sind. Wir kommen damit zu dem Schluß, daß der Konzentrationseffekt bei den unverletzten ruhenden Organen von Tieren und Pflanzen ebensogut als Betätigung einer „Ölkette" wie als Betätigung einer „Membrankette" aufgefaßt werden kann. Es wäre auch möglich, daß beides zugleich in Betracht kommt.

Wir kommen nun zu der elektromotorischen Wirksamkeit verschiedener Salze gegenüber den lebenden Organen. Sie läßt sich sehr gut am Froschmuskel untersuchen, wenn man von einem unverletzten Sartorius an einem Ende mit Ringerlösung ableitet, das andere Ende in die isotonischen Lösungen verschiedener Salze eintauchen läßt und aus diesen ebenfalls ableitet. Die Ergebnisse, zu denen man so gelangt, sind bereits bei anderer Gelegenheit (S. 637) mitgeteilt; man kann daraus ablesen, daß die Anionen der Alkalisalze etwa in der Reihenfolge $SCN < J < Br < Cl < SO_4$, die Alkalikationen in der Reihenfolge $Li < Na < Cs < Rb < K$ zunehmend negativieren. Zu fast den gleichen Aufeinanderfolgen gelangt man bei Messungen an der Froschleber und am Apfel (Matsuo l. c., Beutner). Matsuo erhielt z. B. beim Apfel folgende Werte in Millivolt, bezogen auf $m/10$ KCl:

$m/10$ Li_2SO_4	$+ 11{\cdot}5$	$NaSCN$	$+ 18{\cdot}0$
Na_2SO_4	$+ 4{\cdot}0$	Na-Salizyl	$+ 15{\cdot}0$
Rb_2SO_4	$+ 1{\cdot}0$	$NaCl$	$+ 9{\cdot}0$
Cs_2SO_4	$- 2{\cdot}0$	Na_2SO_4	$+ 4{\cdot}0$
K_2SO_4	$- 4{\cdot}5$		

Dies Ergebnis beim Muskel wurde früher (S. 638) kolloidchemisch gedeutet, die Anionenreihe ist die von Hofmeister aufgestellte, die Kationenreihe eine typische „Übergangsreihe"; für die Erklärung der elektromotorischen Wirkung war es im Hinblick auf die sehr große Zahl von Beobachtungen über den Einfluß der Salze auf die Permeabilität der Zellen nahegelegt, ebenfalls an eine Permeabilitätsänderung als Ursache zu denken, die durch einen Angriff der Salze auf die Kolloide der Protoplasmaoberflächen zustande komme. Diese Möglichkeit der Erklärung erscheint jetzt, nachdem wir den elektromotorischen Einfluß der Salze auf die aus Kolloiden formierte Niederschlagsmembran kennen gelernt haben, ganz einleuchtend. Wenn z. B. jedes K-Salz einen Strom erzeugt, der von der mit Ringerlösung abgeleiteten Partie im

äußeren Schließungsbogen zu der $K^{\cdot}$-behandelten Partie hinläuft, so würde das so zu deuten sein, daß an der erstgenannten Stelle die Durchlässigkeit für Kationen relativ überwiegt, etwa dadurch daß die *K*-Salze an der zweiten Stelle den normalerweise zugunsten des Kations ausfallenden Unterschied in der Permeirfähigkeit der Ionen durch Aufquellung mehr oder weniger aufheben. Wenn dagegen andere Salze, wie manche *Na*- oder *Li*-Salze, einen entgegengesetzt gerichteten Strom hervorrufen, so könnte man annehmen, daß sie die behandelte Partie umgekehrt so weit verdichten, daß diese nun noch ausgesprochener kationpermeabel wird, als es schon normalerweise der Fall ist. — Jedoch ist abermals zu sagen, daß der Hinweis auf die Ölketten für die Deutung dieser physiologischen Ströme ebensoviel leistet; wir sahen ja (S. 698 und S. 705), daß — offenbar wegen der inneren Zusammenhänge zwischen Lösung und Quellung — der Einfluß der Alkalisalze auf die diphasischen Verteilungspotentiale mit ihrem Einfluß auf die Membranpotentiale parallel läuft[1]).

Anders liegen die Verhältnisse bei den bioelektrischen Wirkungen der organischen Salze, und wir würden weit weniger Grund haben, die Membranketten gegen die viel besser analysierten Ölketten auszuspielen, wenn nicht die Beobachtungen mit organischen Salzen auf ganz markante Unterschiede zwischen den diphasischen Verteilungspotentialen und den bioelektrischen Potentialen hinwiesen. Nach Beutners Theorie der Ölketten ist, wie wir (S. 698) sahen, anzunehmen, daß im allgemeinen die Salze mit einem organischen Kation oder Anion stärker elektromotorisch wirksam sind als die anorganischen Salze. Wären nun die tierisch- und pflanzlich-elektrischen Ströme Ströme von Ölketten, so müßten die organischen Salze auch in all den Fällen auf das physiologische Potential relativ stark wirken, in denen sie die Ölketten stark beeinflussen. Das ist aber durchaus nicht der Fall.

Dies lehrt erstens das Verhalten der Farbstoffe. Wir erfuhren bereits, daß die Farbstoffe in Ölketten stark (S. 699), in Membranketten schwach (S. 704) wirken. In ihrem physiologischen Verhalten schließen sie sich den letzteren und nicht den ersteren an, wie folgende Zahlen nach Matsuo für den Apfel und die Leber zeigen:

	m/100 *NaCl*	*m*/100 Methylenblau	*m*/100 Na_2SO_4	*m*/100 Cyanol
Apfel	+ 8·5	+ 8·8	+ 7·2	+ 5·1
Leber	+ 10·7	+ 9·1	+ 6·3	+ 2·0

[1]) Siehe auch die Erfahrungen an den Eiweißketten S. 706, Anm. 1.

Der Muskel verhält sich nach Vorschütz[1]) nur scheinbar etwas anders; nämlich die basischen Farbstoffe negativieren hier wie bei einer Ölkette. Dies beruht aber nur darauf, daß die Farbbasen den Muskel lähmen und mehr oder weniger irreversibel schädigen; denn Verletzung negativiert ebenfalls, wie wir gleich sehen werden. Aus dem gleichen Grund, nämlich wegen Giftigkeit negativieren aber auch manche Säurefarbstoffe, die an sich positiveren sollten, wenn sie wie in einer Ölkette wirkten. Die meisten Säurefarbstoffe sind dagegen, soweit sie für den Muskel harmlos sind, elektrisch indifferent oder positivieren nur sehr wenig.

Das Verhalten der Farbstoffe entspricht also im ganzen gar nicht dem in einer Ölkette.

Das Gleiche ist für die Alkaloidsalze zu sagen. Auf den Muskel wirken sie nach Vorschütz[2]) im allgemeinen nur schwach negativierend, so z. B. Strychnin-, Pilokarpin-, Codein-, Bruzinsalz, während sie in Ölketten nach Freundlich und Gyemant[3]) und Natannsen[4]) stark wirken. Nur wenn sie den Muskel vergiften, wie Chinin-, Optochin-, Koffein- und Cinchoninsalz, dann erzeugen sie starke Negativierung.

Dasselbe Verhalten treffen wir nach Natannsen endlich bei den Salzen einfacherer organischer Basen. Folgende Tabelle zeigt den Gegensatz zwischen Muskel- und Ölkette an einigen Beispielen:

	Muskel	Benzaldehyd
Propylamin-*HCl*	0	— 28
Isobutylamin-*HCl*	— 2	— 43
p-Toluidin-*HCl*	— 1	— 71

Über die elektrophysiologischen Eigenschaften des Apfels im Verhältnis zu denen eines Öls und einer Membran aus gerbsaurer Gelatine unterrichtet folgende Zusammenstellung nach Matsuo:

	Apfel	Benzaldehyd	Gerbs. Gelatine (neutral)
KCl	0	0	0
NaCl	+ 9	+ 4·5	+ 33
LiCl	+ 20	+ 5·5	+ 10
Propylamin-*HCl*	+ 26	— 18·5	+ 9·4
Tetramethylammoniumchlorid	+ 33	— 33	+ 13

[1]) Vorschütz (unter Höber), Pflügers Arch. **189**, 181 (1921).

[2]) Vorschütz (unter Höber), ebenda **190**, 54 (1921).

[3]) Freundlich u. Gyemant, Zeitschr. f. physik. Chemie **100**, 182 (1922).

[4]) Natannsen (unter Höber), Pflügers Arch. **196**, 637 (1922).

Verhielte der Apfel sich, entsprechend seinem Konzentrationseffekt (S. 707), wie eine Phase aus saurem Öl, dann sollten die beiden organischen Salze stark negativieren; sie tun es aber nicht und verhalten sich darin so, wie gegenüber der Membrankette.

Wir müssen auf Grund all dieser Versuche über den Salzeinfluß zu dem Schluß kommen, daß die bioelektrischen Potentiale besser mit den Membranpotentialen als mit den diphasischen Verteilungspotentialen verglichen werden[1]. Der Mechanismus der Membranpotentialbildung ist — das sei nochmals wiederholt, — noch ungenügend erforscht. Handelt es sich um die Wirkung eines „Ionensiebs" mit variabler Porenweite, wofür manches spricht, so müßte, nach der Richtung des Konzentrationseffekts zu urteilen, aber auch aus anderen weiterhin ersichtlichen Gründen angenommen werden, daß die Durchlässigkeit für intrazelluläre Kationen (oder extrazelluläre Anionen) begünstigt ist. Was dabei speziell in Betracht käme, ist unbekannt.

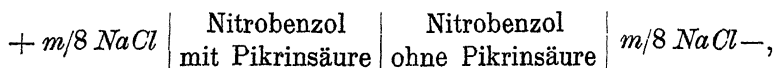
Die Verletzungs- und Aktionsströme. Das bekannteste elektrophysiologische Phänomen ist der Verletzungsstrom, den man erhält, wenn man bei irgendeinem lebenden Gewebe eine unpolarisierbare Elektrode an eine unverletzte, die zweite Elektrode an eine verletzte Partie anlegt. Wir haben zu fragen, ob dieser Strom auf Grund des bisher Mitgeteilten zu erklären ist, nachdem die Deutungsversuche der älteren Autoren, wie du Bois-Reymond, L. Hermann u. a., welche die Phasengrenzkräfte noch nicht kannten, aufgegeben werden mußten.

Den Verletzungsstrom des Apfels hat Beutner in folgender Weise auf die Ölketten zurückgeführt: Wenn man einen unversehrten Apfel in einen Napf mit $m/50$ KCl legt, ein kleines Stückchen aus der herausragenden Hälfte herausschneidet, die Höhlung etwa mit $m/50$ KCl füllt und aus den beiden Lösungen ableitet, so erhält man einen Verletzungsstrom von etwa 0·04 Volt. Loeb und Beutner[2] haben nun gefunden, daß man durch Herausschälen des Fruchtfleisches den Apfel mehr und mehr aushöhlen kann, ohne daß dadurch die elektromotorische Kraft des Verletzungsstroms verändert wird. Erst nachdem so viel abgetragen ist, daß nur eine etwa $^1/_4$ cm dicke Schicht der Schale übergeblieben ist, erst dann sinkt die Kraft und wird ungefähr 0, wenn alles Fruchtfleisch weggenommen ist. Die

[1] Nach den auf S. 706 erwähnten Versuchen von R. Mond (Pflügers Arch. **203**, 247 (1924) verhält sich auch die Eiweißphase gegenüber den Elektrolyten wie das biologische Objekt und nicht wie eine Ölphase.

[2] Loeb und Beutner, Biochem. Zeitschr. **44**, 303 (1912).

schließliche Stromlosigkeit ist leicht zu verstehen; sie entspricht dem Vorhandensein eines Systems: $m/50\ KCl$ | Kutikula | $m/50\ KCl$. Bevor aber so weit abgetragen ist, besteht die Kette aus: $m/50\ KCl$ | Kutikula | Fruchtfleisch | $m/50\ KCl$, und diese asymmetrische Anordnung kann man nach Beutner mit einer entsprechend asymmetrischen Ölkette vergleichen, wie sie zuerst Cremer[1]) untersuchte, etwa mit der Kette:

$+\ m/8\ NaCl$ | Nitrobenzol mit Pikrinsäure | Nitrobenzol ohne Pikrinsäure | $m/8\ NaCl\ -$,

welche sich nach Beutner wesentlich dadurch betätigt, daß durch Reaktion mit der Pikrinsäure in die linke Hälfe der Ölphase mehr $Na^{\cdot}$ übergeht als in die rechte, so daß der „elektrolytische Lösungsdruck" des $Na^{\cdot}$ in die wäßrige Lösung hinein an der linken Phasengrenze stärker ist als an der rechten. Die Pikrinsäure-Nitrobenzolphase entspricht der Kutikula, die reine Nitrobenzolphase den Zellen des Fruchtfleisches.

Von diesem Standpunkt aus erklärt Beutner auch recht einleuchtend die Beobachtung, daß eine „Druckstelle" an einem sonst unversehrten Apfel sich negativ verhält gegen eine völlig intakte Stelle; durch den Druck wird die normale Kontinuität zwischen saurer Kutikula und weniger saurem Fruchtfleisch zerrissen, indem sich ausgequetschter wäßriger Fruchtsaft dazwischen schiebt; an die Stelle des wirksamen Systems: + Lösung | Kutikula | Fruchtfleisch | Lösung — tritt also das stromlose System: Lösung | Kutikula | Lösung | Fruchtfleisch | Lösung.

Auch den Verletzungsstrom des Muskels kann man als Ölkette auffassen. Naheliegend ist folgende einfache Deutung, die auch von Beutner diskutiert wurde, um sie dann abzulehnen: Die verletzte Muskelfaser ist vergleichbar einem Sack, der an einem Ende offen steht (siehe Abb. 98); der Sack bedeutet die Plasmahaut. Er ist gefüllt mit der Lösung eines K-Salzes und außen umspült von einer Na-Salzlösung. Wir haben also das System: Na-Salz | Plasmahaut | K-Salz, das nach Beutner eine zur Erklärung der physiologischen Verhältnisse genügend hohe elektromotorische Kräfte hergibt, wenn man sich die Plasmahaut etwa durch einen Guajakolextrakt von Muskelfleisch als „Öl" ersetzt denkt.

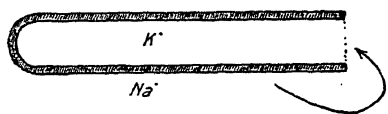



Abb. 98.

Beutner selbst wendet hiergegen ein, der Preßsaft tierischer Organe enthalte nur kleine Mengen K und große Mengen Na. Das

[1]) Cremer, Zeitschr. f. Biol. **47**, 1 (1906).

ist ein Irrtum, und zudem haben es ja die Versuche von Urano und Fahr (S. 472) gerade höchst wahrscheinlich gemacht, daß im Innern der Muskelfasern in vollem Gegensatz zu ihrer Umgebung nur sehr wenig *Na*, dagegen viel *K* enthalten ist, und, nach der inneren Leitfähigkeit der Muskeln zu urteilen (S. 472), sind die *K*-Salze wenigstens zum Teil frei im Innern enthalten. Die Ölkettentheorie des Ruhestroms ist also durchaus erwägenswert.

Als Membrankette ist der stromgebende ruhende Muskel besonders von Bernstein[1]) angesprochen worden, in erster Linie auf Grund von thermodynamischen Betrachtungen und Feststellungen, deren Natur jedoch die hier zu treffende Entscheidung über den speziellen Mechanismus der Betätigung nicht zuläßt.

Bernstein hat nämlich seine Auffassung vom Wesen des Ruhestroms so zu prüfen versucht, daß er zusah, inwieweit sie den Forderungen der thermodynamischen Theorie der galvanischen Elemente entspricht. Nach der Membrantheorie ist der verletzte Muskel einer Konzentrationskette vergleichbar, also einer Kette, deren geleistete Arbeit nicht freie Energie einer chemischen Reaktion, sondern freie Energie eines einfachen osmotischen, in einem bloßen Konzentrationsausgleich bestehenden Vorganges ist.

Nach Helmholtz läßt sich der erste Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie durch die Gleichung formulieren:

$$U = A - Q,$$

wenn U die Abnahme der Gesamtenergie in einem System, A die geleistete äußere Arbeit, Q die aufgenommene Wärme bedeutet. Der zweite Hauptsatz besagt dann für die Verwandelbarkeit von Wärme in äußere Arbeit, daß bei reversibler Überführung der Wärmemenge Q von der Temperatur $T + dT$ auf die Temperatur T die zu gewinnende Arbeit:

$$dA = Q\frac{dT}{T}$$

ist. Nach Helmholtz lassen sich beide Sätze vereinigen in die Fundamentalformel:

$$Q = A - U = T\frac{dA}{dT}.$$

Für den Fall, daß ein Vorgang ohne Leistung äußerer Arbeit verläuft, wie z. B. für den Fall einer chemischen Reaktion im Reagenzglase, wird $U = -Q$, d. h. U ist die Wärmetönung der Reaktion.

Übertragen wir nun die Helmholtzsche Formel auf die Vorgänge in einem gewöhnlichen galvanischen Element, in dem eine chemische Reaktion zur Leistung äußerer, speziell elektrischer Arbeit E ausgenutzt wird, so gilt für das Element die Gleichung:

$$E = U + T\frac{dE}{dT}.$$

---

[1]) Bernstein, Pflügers Arch. **92**, 521 (1902); ferner Elektrobiologie. Braunschweig 1912. Kap. 5 ff.

Wählen wir als Einheit der elektrischen Arbeit $E = \pi F$ diejenige Arbeit, durch welche bei der Spannung π 1 Grammäquivalent abgeschieden, also 1 F durch den Querschnitt transportiert wird (siehe S. 99), so wird $E = \pi$, und die Formel von Helmholtz besagt, daß die elektromotorische Kraft gleich der Wärmetönung plus dem Produkt aus absoluter Temperatur und Temperaturkoeffizienten der elektromotorischen Kraft ist.

Bei den Konzentrationsketten, bei welchen gar keine chemische Reaktion abläuft, ist nun $U = 0$, also gilt für sie:

$$\pi = T\frac{d\pi}{dT},$$

d. h. da der Temperaturkoeffizient annähernd eine Konstante ist[1]), so muß die elektromotorische Kraft der absoluten Temperatur proportional sein.

Diese Helmholtzsche Folgerung verwendete Bernstein zur Prüfung der Membrantheorie des Muskelstroms. Er brachte verletzte Froschmuskeln auf wechselnde Temperaturen T_1 und T_2 und prüfte, ob die Proportion $T_1 : T_2 = \pi_1 : \pi_2$ richtig ist. Es stellte sich heraus, daß wenigstens innerhalb des Temperaturintervalles von 0—18° der gewöhnlichen Skala die gemessenen Werte wirklich den Anforderungen der Theorie einigermaßen Genüge leisten. Im Intervall von 18—32° sind die gefundenen elektromotorischen Kräfte etwas zu klein. Da es sich nicht um dauernde Beeinträchtigungen der Muskelsubstanz durch die höheren Temperaturen handeln kann, weil bei nachfolgender Abkühlung die theoretischen Werte wiedergefunden werden, so schließt Bernstein, daß bei den höheren Temperaturen die Plasmahaut auch für Anionen merklich durchlässiger wird, was eine Abnahme der elektromotorischen Kraft zur Folge haben muß.

Diese Überlegungen und Messungen lassen sich nun aber offenbar ebensogut auf die Ölkettentheorie der Verletzungsströme anwenden[2]); denn auch nach ihr ist ja die zu beziehende elektrische Energie freie Energie eines Konzentrationsausgleichs.

Die Betätigung des verletzten Muskels als Membrankette stellt Bernstein sich so vor, daß die Plasmahaut der Muskelfasern für die im Innern reichlich vorhandenen K-Ionen durchlässig sei. Solange die Plasmahaut dann allseitig die unverletzte Faser umschließt, ist sie wohl Sitz eines Potentialsprungs wie die Elektrode einer offenen galvanischen Kette; in der Tat ist ja der normale unverletzte Muskel stromlos. Ein Strom kann erst dann zustande kommen, wenn die Plasma-

[1]) Siehe Bernstein l. c. S. 529.

[2]) Ebenso wie auf die Eiweißkettentheorie.

haut irgendwo durchlöchert ist; dann wird ihre Außenfläche als Ganzes zum positiven Pol, und die verletzte Stelle verhält sich als negativer Pol der geschlossenen Kette; $K^{\cdot}$ tritt durch die Plasmaoberfläche aus, $Na^{\cdot}$ an der verletzten Stelle ein.

Diese Hypothese ließ sich prüfen. Wenn man nämlich den unverletzten Muskel in eine isotonische, ihn nicht dauernd schädigende K-Salzlösung einlegt, z. B. in K_2SO_4 (siehe dazu S. 631), so wird darin die $K^{\cdot}$-Konzentration über die $K^{\cdot}$-Innenkonzentration überwiegen, und infolgedessen wird $K^{\cdot}$ tendieren, ins Innere hinein zu diffundieren, was wegen des elektrostatischen Zuges zwischen Kation und Anion natürlich nur in chemisch nicht nachweisbarem Betrage erfolgen kann. Wenn man nun aber den Muskel anschneidet, dann muß, wenn die Hypothese von Bernstein richtig ist, ein Verletzungsstrom zustande kommen, der die umgekehrte Richtung hat wie der gewöhnliche. Diesen Versuch machten Overton[1]) und ich[2]), und es ergab sich, daß der Muskel nun fast stromlos ist, höchstens einen inversen Strom in Höhe von 1—2 Millivolt Spannung hergibt. Freilich kann das auch daran liegen, daß die K-Salze die Eigenschaften der Plasmahaut nicht unverändert lassen. Wir sahen ja (S. 637), daß die Salze bei lokaler Einwirkung auf den unverletzten Muskel stromentwickelnd wirken, und brachten dies mit einer Störung der Ionenpermeabilität der Plasmahaut in Zusammenhang. Die K-Salze wirken also schon an sich quasi durchlöchernd, so daß auch deshalb schon der mit K-Salz vorbehandelte und dann verletzte Muskel stromlos sein muß[3]).

Recht gut sind vom Standpunkt der Membrantheorie die Aktionsströme zu deuten. Bekanntlich verhält sich jede erregte Stelle wie ein negativer Pol gegenüber einer unerregten, und da sich die Erregung meist vom Ort der Reizung ausbreitet, so kommt es zum Hinüberlaufen einer „Negativitätswelle“ über das erregbare Organ. Vom Standpunkt der Membrantheorie hieße das[4]): im Moment der Erregung verhält sich jede Stelle so, wie wenn ihre Plasmahaut durchlöchert wäre; das Loch schließt sich dann wieder, nachdem die örtliche Erregung abgeklungen ist. Diese aus der Membrantheorie hergeleitete Auffassung harmoniert nun aufs beste mit den ganz unabhängig davon gemachten zahlreichen Feststellungen, nach denen Erregung und reversible Permeabilitätssteigerung Hand in Hand gehen. Es sei dafür auf den Abschnitt „Permeabilität und Funktionszustand“ (S. 534) verwiesen, insbesondere auf die exakten Messungen der elektrischen Leitfähigkeit während Ruhe und Erregung, welche Gildemeister und Ebbecke vornahmen[5]), sowie auf die spätere Erörterung über „Erregung und Permeabilität“ (siehe S. 748).

---

[1]) Overton, Sitzungsber. d. physik.-mediz. Ges. Würzburg 1905.

[2]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 607 (1905).

[3]) Siehe dazu Cremer, Nagels Handbuch der Physiologie IV, 868 (1909).

[4]) Siehe Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

[5]) Siehe dazu auch Gildemeister, Pflügers Arch. **200**, 278 (1923).

Ein Aktionsstrom besonderer Art ist das gewaltige Phänomen des Schlages der elektrischen Fische. Seit Schönlein wird diese Kraftäußerung gewöhnlich in Analogie gesetzt mit der Kraft einer großen Anzahl von Muskeln, die, etwa durch einseitige Verletzung elektromotorisch wirksam gemacht, in Serie geschaltet sind, so daß immer Längs- und Querschnitt aneinander grenzen; nur daß das unerregte elektrische Organ zum Unterschied vom verletzten Muskel stromlos ist, die Querschnitte also sozusagen erst durch Reizung entstehen. Nach der soeben dargelegten Auffassung der Aktionsströme ist es nun möglich, daß die Elektrizitätsproduktion beim Schlag der Fische auf nichts weiter beruht, als auf dem Ausgleich von Ionenkonzentrationsdifferenzen, welche in demselben Moment möglich werden, wo durch Erregung die Oberfläche der Platten des elektrischen Organs partiell durchlässig wird. Eine einzelne Platte wäre z. B. nach Bernsteins[1] Ansicht im Zustand der Ruhe durch die Abb. 99, im Zustand des Erregtseins durch die Abb. 100 schematisch darzustellen. Wie beim Muskel wäre also etwa Permeabilität für gewisse innere Kationen und Impermeabilität für Anionen anzunehmen; dann würde im Zustand der Ruhe nichts weiter als eine ruhende Doppelschicht — wie bei

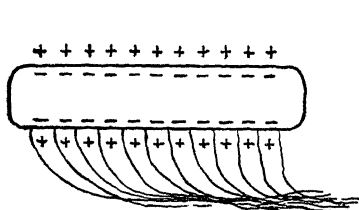
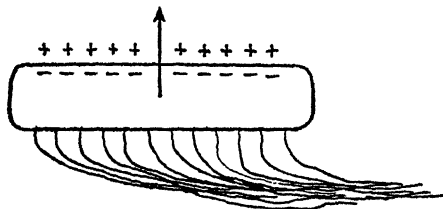



Abb. 99. Abb. 100.

einem offenen galvanischen Element — vorhanden sein. Infolge der Erregung vom Nerven aus müßte dann auf der einen Seite der Platte, zu der allein der Nerv tritt, die bevorzugte Permeabilität für die Kationen aufgehoben werden; dann würde ein Strom wie beim verletzten Muskel zustande kommen, weil nunmehr die Kationen aus dem Innern der Platte entlang ihrem Konzentrationsgefälle nach außen auswandern können. Bernstein hat mit A. v. Tschermak[2]) diese Theorie der elektrischen Organe auf Grund folgender Überlegungen experimentell zu stützen versucht: Ist das elektrische Organ im Moment der Aktion vergleichbar einer großen Anzahl in Serie geschalteter diphasischer Flüssigkeitsketten, dann entstammt die freiwerdende elektrische Energie nicht der chemischen Energie irgendeiner stromliefernden Reaktion, wie bei den gewöhnlichen galvanischen Elementen, sondern die elektrische Energie ist freie Energie der Diffusion, muß also dem Wärmevorrat der Umgebung entnommen werden (siehe hierzu Kap. 12, auch S. 714), d. h. die Kette, deren Strom durch eine metallische Leitung nach außen abgeleitet wird, muß sich bei der Betätigung abkühlen, während bei innerlichem Kurzschluß keine Temperaturänderung erfolgen wird. Bernstein und v. Tschermak zeigten nun, daß dies für das elektrische Organ von Torpedo annähernd zutrifft. Wurde die Energie des Schlages nach außen durch eine Glühbirne abgeleitet, so zeigte sich öfter, daß das Organ kühler wurde, und auch in den Fällen, wo bei starker

[1]) Bernstein, Elektrobiologie. Braunschweig 1912. Kap. 6.

[2]) Bernstein und A. v. Tschermak, Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wissensch. 1904 S. 301; Pflügers Arch. **112**, 439 (1906).

elektrischer Leistung eine ganz geringe Erwärmung stattfand, betrug diese nicht mehr als 0·002—0·004°; bei innerlichem Kurzschluß, wenn also der produzierte Strom das Organ selbst durchsetzte, trat dagegen niemals Abkühlung auf. Berücksichtigt man, daß die angenommene Änderung der Membran bei der Erregung vom Nerven aus mit einer kleinen positiven Wärmetönung einhergehen könnte, so ist der Verlauf der Versuche von Bernstein und v. Tschermak in Übereinstimmung mit der Theorie (siehe aber auch Kap. 12).

Wenn nun Erregung eine lokale vorübergehende Negativierung infolge reversibler Permeabilitätssteigerung bedeutet, so werden wir in diesem Zusammenhang auch noch einmal die Frage aufzuwerfen haben, die schon früher (S. 638) erörtert wurde, wie wir uns das Zustandekommen der „Durchlöcherung" denken sollen. Wir knüpfen dabei an die Erfahrungen über den stromerzeugenden Einfluß der Salze auf den Muskel an, insbesondere an die Feststellung, daß *K*-Salze ebenso negativieren, wie eine Verletzung, also wie eine effektive Durchlöcherung der Plasmahaut. Dieser *K*-Effekt ist aber reversibel. Wir können also dadurch, daß wir *K*-Salze lokal auf den Muskel einwirken lassen und es danach wieder wegspülen, eine ähnlich flüchtige Negativierung hervorrufen, wie durch Erregung, und wir haben durch die ganze Fülle der Erfahrungen über die Möglichkeit, die Permeabilität von Zellen durch Störung der normalen Salzkomposition, so auch durch Anreicherung von $K^{\cdot}$ an ihrer Oberfläche zu steigern, eine Stütze für die Annahme gewonnen, daß die Negativierung von einer Zunahme der Ionendurchlässigkeit herrührt. Dagegen kann man freilich anführen, daß das mit am stärksten negativierend wirkende Kaliumsulfat nach Overton in isotonischer Lösung den Muskel vorzüglich konserviert, d. h. daß vor allem auch keine Änderung im osmotischen Verhalten auf eine Aufhebung der normalen Impermeabilität hinweist, ja nach Vogel[1]) sogar ein bestehender geringfügiger Phosphorsäureaustritt aus dem Muskel zurückgeht; aber einmal ist die elektrische Methode ganz besonders empfindlich, und zweitens erscheint mir, wie schon einmal (S. 474) gesagt, noch fraglich, ob der Phosphorsäureaustritt mit dem Erregungsvorgang beim Muskel direkt etwas zu tun hat. Immerhin ist hier noch vieles klärungsbedürftig. Dennoch erscheint es zunächst angängig, auf Grund des Mitgeteilten anzunehmen, daß bei der Erregung eine reversible Reaktion im Zellinnern abläuft, die mit dem Freiwerden oder mit dem Herantransport eines solchen Elektrolyten an die Plasmahaut einhergeht, der diese aufzulockern geeignet ist. Vielleicht ist hierfür von Bedeutung, daß nach Macallum[2]) bei der Verletzung eines

[1]) Vogel (unter Embden), Zeitschr. f. physiol. Chem. **118,** 50 (1922).
[2]) Macallum, Proceed. Physiol. Soc. 1905.

Nerven mikrochemisch das Freiwerden großer Mengen von bis dahin nicht nachweisbarem *K*-Salz am Ort der Verletzung festzustellen ist.

In recht guter Übereinstimmung mit dieser Membrantheorie der Erregung stehen auch die Erfahrungen über die physikochemischen Wirkungen der Narkotika, insbesondere die Erfahrungen über den Einfluß der Narkotika auf die durch Salze erzeugten Ströme, die, als unmittelbare Konsequenz der eben angestellten Überlegungen gewonnen, die Brauchbarkeit der Überlegungen prüfen. Wenn es nämlich ein und derselbe Vorgang ist, der bei der fortgeleiteten Erregung die jeweils im Erregungszustand befindliche Stelle, und der bei lokaler Behandlung mit einem Salz die behandelte Stelle negativ macht, so kann man erwarten, daß Mittel wie die Narkotika, welche die die natürliche fortgeleitete Erregung charakterisierende Negativitätswelle schwächen, bzw. aufheben, auch das Entstehen des Salzruhestroms hemmen. Das trifft in der Tat zu[1]), wie wir schon im 8. Kapitel (S. 568) erfahren haben.

Fragen wir, wie diese Wirkung physikochemisch zu erklären ist, so ist auch dafür wieder auf früher Gesagtes (S. 576ff.) zu verweisen: die oberflächenaktiven Narkotika decken die Membran zu, so daß ihre kolloiden Bestandteile dem quellenden und dadurch stromentwickelnden Einfluß der Salze mehr oder weniger entzogen werden.

Auch die Ionenpermeabilität der Membran nimmt dabei ab. Geschieht dies beim Eintauchen des einen Muskelendes in die Narkotikumlösung vom Anfang der Narkose an gleichmäßig für Kation und Anion, so wird das für die elektromotorische Kraft des Muskels belanglos sein; sollte aber die Permeabilitätsverminderung so vor sich gehen, daß im Anfang der Wirkung der Unterschied zwischen Kationen- und Anionenpermeabilität noch größer, die Kationenpermeabilität also relativ noch mehr begünstigt wird als normal, dann würde das positive Membranpotential an der narkotisierten Stelle erhöht. Etwas Derartiges könnte nach Winterstein[2]) ein physikochemisches Analogon des Exzitationsstadiums sein.

Den hemmenden Einfluß der Narkotika auf die durch Salze verursachte Quellung im lebenden Gewebe kann man auch sichtbar machen (Höber[3])). Wir haben früher (S. 648) erfahren, daß die Salze, welche die Erregbarkeit des Nerven reversibel herabsetzen, auch sein mikroskopisches Aussehen reversibel verändern; der Verminderung der Erregbarkeit entspricht eine Auflockerung der Achsenzylinder. Wenn man nun einen Nerven zuerst mit Äthylurethan narkotisiert und ihn erst danach einer lähmenden Kaliumsulfatlösung aussetzt, so zeigt sich,

1) Höber, Pflügers Arch. **120**, 492 (1907).

2) Winterstein, Biochem. Zeitschr. **75**, 71 (1916).

3) Höber, l. c. S. 508.

daß die Achsenzylinder nicht aufgelockert werden, sondern so schmal bleiben, wie bei einem erregbaren Nerven[1]).

Membrantheorie des Ruhestromes der Haut. Vom Standpunkt der Membrantheorien aus lassen sich auch manche elektromotorische Erscheinungen an der Haut klarlegen. Bekanntlich findet man an der Haut vom Frosch bei Ableitung von Außen- und Innenfläche mit Kochsalzlösung einen »einsteigenden«, d. h. von der Außenfläche durch die Haut zur Innenfläche hin gerichteten Ruhestrom, dessen Auftreten nicht, wie der Ruhestrom des Muskels, an das Zustandekommen einer Verletzung gebunden ist. Von Hermann ist dieser Strom als der Ausdruck der schleimbildenden Tätigkeit der Hautepithelien aufgefaßt worden; die nach außen gewandte schleimabsondernde Fläche der Zellen verhielte sich dann negativ gegenüber der nach innen gewandten Fläche, gerade so wie sich das eine Ende einer Muskelfaser, wenn es allein in dauerndem Tetanus verharrte, dauernd negativ gegen das andere Ende verhalten würde. Wir vergleichen danach also nicht, wie man es zunächst ja auch tun könnte, die nach einer Richtung hin durch Sekretion alterierte Epithelzelle mit einem am einen Ende verletzten Muskel, sondern eben mit einem am einen Ende tätigen Muskel. Dann begreift man sofort, warum Narkotika den Hautstrom zum Verschwinden bringen, während sie den Ruhestrom des verletzten Muskels gar nicht verändern.

Hiernach können wir das Zustandekommen des Hautruhestromes auch grundsätzlich ebenso zu erklären versuchen, wie die Muskelströme. Wir können annehmen, daß die einwärts gerichtete relativ in Untätigkeit befindliche Fläche der Epithelzellen vorzugsweise für Kationen des Zellinneren durchlässig ist, während die nach außen gerichtete Fläche des tätigen Teils, wie die Oberfläche einer tätigen Muskelstelle, für Kationen und Anionen gleichmäßig erhöhte Durchlässigkeit hat. Wir können also die Haut ebenso als Konzentrationselement auffassen, wie den Muskel, und demgemäß auch erwarten, daß, ebenso wie bei diesem (S. 714), die elektromotorische Kraft der absoluten Temperatur proportional ist. Dies hat Lesser[2]) geprüft; er fand aber, daß es nicht zutrifft, sondern daß die Kraft viel schneller mit der Temperatur ansteigt. Das braucht indessen keinen Einwand gegen die Auffassung der Haut als Konzentrationskette zu bilden, da nicht bloß die Durchlässigkeit der Epithelinnenfläche, sondern auch die Aktivität der sezernierenden Außenfläche von der Temperatur abhängen wird.

Von Galeotti[3]) ist eine andere Theorie des Hautruhestromes aufgestellt worden; er nimmt an, daß die Haut für *Na*-Ionen nur von außen nach innen permeabel ist, dagegen nicht von innen nach außen. Mangels jeder Analogie mit anderen Membranen wird man einer solchen Annahme nur beipflichten können, wenn sich gute Gründe dafür geltend machen lassen. Galeottis Hauptargument ist aber nur das, daß, wenn man von der Haut, statt mit Kochsalzlösung, mit einer Lösung von Chlorkalium ableitet, kein Strom nachzuweisen ist, was dafür sprechen soll, daß für $K^{\cdot}$ keine solche gerichtete Permeabilität besteht, wie eben für $Na^{\cdot}$. Es ist indessen schon von Lesser und von Bayliss[4]) eingewendet worden, daß

1) Siehe hierzu auch: Lapicque u. Legendre, Journ. de physiol. et pathol. gén. **20**, 163 (1922).

2) Lesser, Pflügers Arch. **116**, 124 (1907).

3) Galeotti, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 542 (1904).

4) Bayliss, Biochem. Zeitschr. **11**, 226 (1908).

die Haut auch stromlos ist, wenn man von beiden Seiten mit einer Kochsalzlösung ableitet, der etwas *KCl* zugesetzt ist. Hiernach ist es wohl das Richtigere, auch das Verhalten der Haut gegen Kaliumsalz ganz in Parallele zu stellen zu dem entsprechenden Verhalten beim Muskel. Eine Kaliumsalzlösung, ob rein oder mit Zusatz von Kochsalz, lähmt den intakten Muskel und macht den verletzten Muskel stromlos, indem sie die unverletzten Partien seiner Oberfläche für Kationen und Anionen gleichmäßig durchlässig macht; dasselbe kann man auch für die Epithelzellen der Haut annehmen[1]).

Zur funktionellen Bedeutung der bioelektrischen Ströme. Es ist schon oft die Frage aufgeworfen worden, ob die Ströme, die in den bioelektrischen Ketten fließen, besonderen Zwecken des Organismus nutzbar gemacht werden, oder ob sie, den in der Erde „vagabundierenden" Strömen vergleichbar, eine unvermeidliche und sozusagen überflüssige Energievergeudung darstellen. Mit Sicherheit kann die Frage im ersten Sinn nur bejaht werden, soweit es sich um die „elektrischen Schläge" handelt, welche die elektrischen Organe der Fische austeilen. Aber die Möglichkeit einer nutzbaren Leistung von Stromarbeit hat man auch bei anderen Organen erwogen.

Wir werden im nächsten Kapitel erfahren, daß bei der Resorption im Darm mit Bestimmtheit Arbeit geleistet wird, da ein aus einem Stück Darm gebildetes Diaphragma, das zwei Portionen ein und derselben Lösung voneinander trennt, solange es überlebt, die Lösung von der Schleimhaut- zur Serosafläche durch sich hindurch transportiert; ebenso sicher gibt es eine Arbeit der Sekretion, etwa insofern als von Drüsen Wasser gegen einen hydrostatischen Druck und entlang einem Konzentrationsgefälle in Richtung auf den geringeren osmotischen Druck befördert werden kann. So oft man aber solche Arbeitsleistungen konstatierte, hat man sich nach dem zugrundeliegenden Mechanismus gefragt und hat dabei mehrfach auch die in den sogenannten Haut- und Drüsenströmen sich äußernde elektrische Arbeit als Energiequelle in Frage gezogen[2]). Die Möglichkeit einer so gearteten Leistung kann nicht bestritten werden. Denken wir uns in Anknüpfung an den letzten Abschnitt eine Membran wie die Haut bestehend aus Epithelzellen, bei deren jeder die nach außen gerichtete Plasmahautfläche einen negativen, die körperwärts gerichtete Fläche einen positiven Pol bildet, wobei eine jede Zelle einem nach außen offenen Becher vergleichbar ist, der mit einer Elektrolytlösung gefüllt ist und in eine andere Elektrolytlösung eintaucht, so müssen in solcher Membran so viele Kreisströmchen zirkulieren, wie Zellen vorhanden sind, wobei der Strom in einer Richtung den Zelleib, in der Gegenrichtung die Interzellularräume passiert, etwa wie in einer Glaskette (S. 699), deren Glasmembran von Sprüngen durchsetzt wird, ebenfalls Kreisströme zirkulieren müssen. Der Transport der elektrischen Ladungen kann nun entweder von Ionen übernommen

[1]) Über die Wirkungen verschiedener Salze auf den Hautstrom beim Frosch siehe auch A. Schwartz, Pflügers Arch. **162**, 547 (1916), und K. Hashida, Journ. of biochemistry **1**, 21 (1922).

[2]) Siehe dazu: Engelmann, Pflügers Arch. **6**, 97 (1872); Reid, British medical. Journ. **1**, 323 (1892); Höber, Pflügers Arch. **101**, 607 (1904); Girard, Compt. rend. de l'Acad. 146 (1908), 148 (1909), 150 (1910), 153 (1911); Bernstein, Elektrobiologie, Braunschweig 1912; Freundlich, Kolloidzeitschr. **18**, 11 (1916); Nathansohn, Kolloidchem. Beihefte **11**, 261 (1919); K. Stern, Ber. d. d. botan. Ges. **37**, 334 (1919).

werden oder vom Wasser, welches — je nach der Richtung des elektrokinetischen Potentials (S. 200), das an der Grenze gegen die Wandsubstanz zustande kommt — positive oder negative Ladung führt, und wenn der letztere Transport überwiegt, so wird er sich in Elektroosmose (S. 186) äußern. Bei der von Sprüngen durchsetzten Glasmembran wird Elektroosmose natürlich allein durch die Sprünge erfolgen können; bei einer Zellmembran ist es denkbar, daß entweder ein elektroosmotischer Wasserstrom die Zellen, ein Ionenstrom die Interzellularsubstanz durchsetzt, oder es ist auch das Umgekehrte möglich, je nach dem Maß von Permeabilität für die Ionen, die an der einen oder anderen Stelle vorhanden ist. Die Stromarbeit würde im Falle der Glaskette, die sich auf Grund des Konzentrationsunterschieds der H-Ionen zu beiden Seiten der Glasmembran betätigt, von der Diffusion geleistet; dasselbe würde für entsprechende Systeme mit Ölmembranen der Fall sein, wenn deren Substanz durch mit Wasser gefüllte Spalten unterteilt wäre und wir die früher (S. 695ff.) besprochenen Ölkettenschemata der Betrachtung zugrunde legten. Die Energie könnte aber, wie wir nachher (S. 723) sehen werden, auch von chemischen Reaktionen herrühren, welche sich an der Membran abspielen.

Dies alles sind aber nur Möglichkeiten, zu einem Verständnis der Resorptions- und Sekretionsarbeit zu gelangen; Beweise sind bis jetzt nicht gegeben. Hinzuzufügen ist, daß die Kreisströmchen unter bestimmten Bedingungen wohl auch geeignet wären, Unterschiede von Elektrolytkonzentrationen zu schaffen oder Elektrolyte gegen ein Konzentrationsgefälle zu befördern, d. h. abermals typische Sekretionsarbeit zu leisten; wie das geschehen könnte, wird bei späterer Gelegenheit ausgeführt werden.

Was für eine aus Zellen zusammengesetzte Membran gilt, muß nun aber auch für die einzelne Zelle anerkannt werden. Wenn deren Plasmahaut ein heterogenes aus Mizellen und Intermizellarräumen bestehendes System oder auch ein Mosaik aus verschiedenen, etwa teils aus Eiweiß, teils aus Lipoid gebildeten Elementen darstellt, dann müssen auch in ihr die Kreisströmchen zirkulieren — freilich nur unter der Voraussetzung, daß die Plasmahaut nicht exquisit semipermeabel ist — und es wäre zu erwägen, ob nicht der osmotische Druck der Zellen zum Teil „elektroosmotischer Druck" ist. Bernstein (l. c.) hat dies auf Grund einiger Beobachtungen angenommen. Indem er davon ausging, daß, wenn der Zellturgor z. B. elektroosmotisch bedingt wäre, im Tod der Zellen, in denen durch Strukturzerstörung die bioelektrischen Potentiale schwinden, Wasser losgelassen werden müßte, untersuchte er die Wasserverdunstung an der Oberfläche von lebenden und abgestorbenen Geweben, Muskeln, Froschhaut, Pflanzenteilen, und fand in der Tat nach dem Tod die Wasserabgabe gesteigert. Es ist aber doch wohl fraglich, ob dafür nicht besser andere Gründe als das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der „physiologischen Polarisation" der Plasmahaut anzuführen sind. So dürften in vielen Fällen die Zellen während des Lebens unter Turgeszenzdruck von seiten der elastisch gespannten Zellhäute, der die Organe umspannenden elastischen Kapseln u. dgl. stehen (siehe S. 70), und indem im Tod die relative Undurchlässigkeit der Plasmahäute verloren geht, müßte dann unter Schwinden der Turgeszenz Lösung aus den Zellen ausgepreßt und für die Verdunstung zugänglicher werden. Ferner ist sicher, daß das Absterben mancher Gewebe mit Entbindung von Quellungswasser einhergeht, indem im Tod infolge gewisser chemischer Reaktionen manche Kolloide koagulieren und dabei Wasser loslassen (siehe Kap. 5).

Es ist übrigens nicht das erste Mal, daß wir hier vom Transport von Wasser durch die elektromotorische Kraft von Membranströmen zu reden haben; schon die sogenannte anomale Osmose (S. 201), die im Zusammenhang mit der Aufladung der Osmometermembran durch Ionenadsorption zustandekommt, wenn die Membran in dem Konzentrationsgefälle eines Elektrolyten liegt, wurde auf die Wirksamkeit der Membranpotentiale zurückgeführt (S. 206). Diese anomale (entweder anomal große oder anomal kleine) Osmose ist im allgemeinen eine rasch vorübergehende Erscheinung, wie sie an durchlässigen Membranen beobachtet wird, durch die hindurch der Konzentrationsausgleich bald vollzogen ist; dennoch könnte sie bei manchen physiologischen Experimenten eine Rolle spielen, so bei der Plasmolyse, die ja ihrem Wesen nach einem Osmometerversuch entspricht (Kap. 1). Man könnte nämlich erwarten, daß manche Elektrolyte im plasmolytischen Experiment einen anderen, einen größeren oder kleineren osmotischen Druck ausüben, als ihrer Konzentration und Dissoziation nach anzunehmen ist. Wir haben früher (S. 203 ff.) erfahren, daß die von einer Elektrolytlösung bewirkte Osmose z. T. Elektroosmose ist, wenn erstens die Konzentration eine gewisse Grenze nicht übersteigt, und zweitens die Osmometermembran durch Adsorption von Ionen aufgeladen wird. Die zweite Bedingung könnte bei der Plasmolyse von Zellen insofern erfüllt sein, als zu den Komponenten der Plasmamembran möglicherweise Eiweiß gehört, dessen elektrische Ladung leicht durch Elektrolyte verändert werden kann (S. 196). Um auch die erste Bedingung im plasmolytischen Versuch erfüllen zu können, muß man eventuell zu den wirksamen Elektrolytlösungen so viel eines indifferenten Nichtleiters, z. B. Rohrzucker, hinzufügen, daß die plasmolytische Grenzkonzentration (S. 377) überschritten wird. Derartige Versuche sind von Collander[1] an den Epidermiszellen von Tradescantia discolor nach dem Verfahren von Fitting (S. 425) angestellt; d. h. es wurden Plasmolyse und Deplasmolyse der Zellen in reiner Rohrzuckerlösung und in Rohrzuckerlösung mit einem Zusatz eines im allgemeinen elektroosmotisch aktiven Elektrolyten verglichen; von solchen wurden probiert Salze des *Al*, *Ce* und *La*, organische Säuren, wie Weinsäure und Milchsäure, und Salze des Zitrat und $Fe(CN)_6$. In keinem Fall war jedoch zu irgendeiner Zeit die plasmolytische Wirkung eine andere, als wie sie unter Berücksichtigung der Dissoziation der Salze erwartet werden konnte. Worauf es beruht, daß sich eine elektroosmotische Druckkomponente in dieser Weise nicht nachweisen ließ, ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen; am nächsten liegt es, den Grund entweder darin zu erblicken, daß von den Elektrolyten doch keine merkliche Änderung des Adsorptionspotentials der Plasmamembran der Pflanzenzellen horvorgerufen wurde, oder darin, daß die Permeabilität der Plasmamembran für die Elektrolyte allzu sehr hinter der der Osmometermembranen, an denen die abnormen Osmosen beobachtet werden, zurücksteht.

Man kann den Membranströmen aber noch eine ganz andere Rolle im Leben der Zellen vindizieren; nach einer Hypothese von Nathansohn[2] wird nämlich ein nennenswerter Betrag der Stoffwechselreaktionen von elektrischen Strömen, die innerhalb der Zellen zirkulieren, herbeigeführt. Nathansohn geht wesentlich von zwei Beobachtungen aus, einer physiologischen und einer physikalisch-chemischen. Die physiologische Beobachtung ist die, daß, wenn man Zellen zerquetscht und einen Preßsaft herstellt, sich in diesem zwar auch

[1] Collander (unter Höber), Pflügers Arch. **185**, 224 (1920).

[2] Nathansohn, Kolloidchem. Beihefte **11**, 261 (1919).

noch manche Stoffwechselreaktionen abspielen, aber in quantitativ stark vermindertem Maß. Dies gilt für die Gärkraft des Buchnerschen Hefepreßsaftes und ist insbesondere für die Reaktion der Zellatmung von Thunberg, Warburg, Battelli und Stern und Meyerhof gezeigt worden, Untersuchungen, auf die wir in anderem Zusammenhang noch einmal zurückkommen werden (Kap. 12). Als Erklärung wird von den Autoren vor allem angenommen, daß die Reaktionen Adsorptionskatalysen sind (siehe Kap. 6), die durch adsorptive Anreicherung der Reagenten an den Grenzflächen der Binnenstrukturen der Zellen herbeigeführt werden[1]. In der Tat wird so verständlich, daß die Zerstörung der Struktur die Reaktionsgeschwindigkeit außerordentlich herabsetzen kann. Aber nach Nathansohn kann die Strukturzerstörung für den Stoffwechsel auch noch etwas anderes bedeuten, nämlich Störung eines elektrischen Betriebs in den Zellen, falls die Strukturteile das Zellinnere so unterteilen, daß die Bedingungen für das Zirkulieren von Membranströmen gegeben sind.

Die zweite, physikalisch-chemische Beobachtung, die der Hypothese von Nathansohn zugrunde liegt, ist das sogenannte Becquerel-Phänomen: wenn man ein von Sprüngen durchsetztes Reagenzglas mit $Cu(NO_3)_2$-Lösung füllt und in eine Lösung von Na_2S eintaucht, so scheiden sich mit der Zeit auf der Seite des $Cu(NO_3)_2$ in den Sprüngen Kupferkristalle ab, während sich die Lösung auf der anderen Seite durch Bildung von Polysulfid tief dunkelgelb färbt. Es wird also an der Glasmembran wie durch Elektrolyse auf der einen Seite $Cu^{\cdot\cdot}$ zu metallischem Kupfer reduziert, auf der anderen S'' zu S_2 oxydiert. In der Tat ist der Vorgang sehr ähnlich der sogenannten Elektrostenolyse von Braun[2]. Hierbei schickt man durch ein von Sprüngen durchsetztes Glas, das von beiden Seiten mit der Lösung eines Kupfersalzes bespült wird, einen elektrischen Strom; dann scheidet sich auf der Seite der Anode im Glas Kupfer ab, auf der Kathodenseite entwickelt sich Gas. Nach Coehn[3] ist das so zu erklären, daß das Wasser in den kapillaren Sprüngen elektroosmotisch zur Kathode getrieben wird, daß es also positive Ladungen kathodenwärts trägt; dadurch entsteht auf der Anodenseite des Glases ein Überschuß von negativen Ladungen, und diese entladen die Cu-Ionen zu metallischem Kupfer. Ganz analog ist das Becquerel-Phänomen wahrscheinlich so aufzufassen[4], daß infolge verschiedener Ladung, die die in den Sprüngen des Glases sich bildende Niederschlagsmembran aus CuS bei Berührung mit den beiden Elektrolytlösungen auf beiden Seiten annimmt, Kreisströmchen auftreten, welche in einer Richtung durch die CuS-Mizellen, in der anderen Richtung durch die Intermizellarflüssigkeit zirkulieren, und daß diese Ströme die Elektrolyse bewirken.

Auf Grund dieser verschiedenen Beobachtungen macht Nathansohn nun in Anlehnung an auch schon von anderen Forschern geäußerte Vermutungen über die innere Organisation der Zellen (siehe Kap. 12) die Annahme, daß das Protoplasma von Membranen unterteilt ist, welche mit verschiedenen chemischen Verbindungen angefüllte Räume gegeneinander abgrenzen, und daß in diesen Membranen Kreisströmchen zirkulieren; die Strömchen bewirkten dann insbesondere

[1] Siehe dazu auch S. 554 ff.

[2] Braun, Wiedemanns Ann. **42**, 450 (1891) u. **44**, 473 (1891).

[3] Coehn, Zeitschr. f. Elektrochem. **4**, 501 (1898); Zeitschr. f. physik. Chem. **25**, 651 (1898).

[4] Siehe dazu Freundlich, Kolloidzeitschr. **18**, 11 (1916).

eine Elektrolyse des Wassers und dadurch würden Oxydations- und Reduktionsorte innerhalb der Zellen gebildet. Die elektrolytische Zersetzung des Wassers erfordert zwar im allgemeinen, d. h. bei Entwicklung von Wasserstoff und Sauerstoff in Gasform bei Atmosphärendruck, eine Spannung von mehr als 1·2 Volt; aber Nathansohn verweist darauf, daß bei Gegenwart von Depolarisatoren, die den sich abscheidenden eine polarisatorische Gegenkraft bewirkenden Wasserstoff und Sauerstoff sofort mit Beschlag belegen, die Elektrolyse des Wassers auch bei viel kleineren Spannungen von statten gehen kann. An der Membrankathode könnten z. B. die durch Entladung frei werdenden Wasserstoffatome von molekularem Sauerstoff zu H_2O_2 oxydiert werden, das seinerseits durch die Zellkatalase zersetzt würde; der an der Membrananode naszierende Sauerstoff könnte andererseits durch oxydable Stoffe, wie Traubenzucker, Oxysäuren, Aminosäuren u. a. beseitigt werden, wobei das etwa anwesende Eisen als Katalysator mitwirken würde.

Man braucht nun diese Hypothese nicht so aufzufassen, daß sie die sonstigen Anschauungen, die man sich über den Chemismus der Zellatmung gebildet hat, ersetzen soll; wohl aber könnte sie einen neuen Weg weisen, um sich die Intensität der Zellatmung verständlich zu machen. Von Fichter[1]) ist allerdings überhaupt bezweifelt worden, daß bei den kleinen an den Membranen zur Verfügung stehenden Spannungen die Depolarisationen in nennenswertem Maß zustande kommen könnten.

Die Polarisation in lebenden Geweben und an Phasengrenzen. Wir wenden uns nunmehr der zweiten auf S. 693 angegebenen Hauptaufgabe dieses Kapitels zu, nämlich der Beantwortung der Frage, welche Ionenkonzentrationsveränderungen eintreten, wenn man einen elektrischen Strom durch lebendes Gewebe hindurchschickt, und welche physiologische Folgen mit diesen Änderungen verknüpft sind.

Alle lebenden Gewebe leiten den elektrischen Strom, doch bieten sie ihm, wenn man von hochfrequenten Wechselströmen absieht, verhältnismäßig großen Widerstand dar. Dies rührt davon her, daß das Protoplasma aller Zellen, aus denen sich die Gewebe zusammensetzen, wenn es auch wahrscheinlich selbst einen verhältnismäßig guten Leiter repräsentiert (siehe S. 460ff.), doch durch seine Hülle, die Plasmahaut, von der Stromleitung ganz oder richtiger fast ganz ausgeschlossen ist. Wir haben z. B. früher (S. 454) gesehen, daß sich im Blut die Blutkörperchen praktisch gar nicht an der Stromleitung beteiligen, daß vielmehr die Stromlinien zwischen den Blutzellen hindurchführen; oder man findet, daß der Widerstand der Muskeln und Nerven in ihrer Längsrichtung erheblich geringer ist, als in ihrer Querrichtung, was im wesentlichen damit zusammenhängt, daß bei Querdurchströmung eines Muskels oder Nervs der elektrische Strom eine größere Anzahl

---

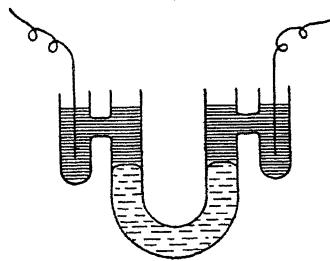
1) Fichter, Zeitschr. f. Elektrochem. 27, 487 (1921).

von den schlecht leitenden Membranen zu passieren hat, als bei Längsdurchströmung. Dem entspricht, daß nach dem Tod der Widerstand sich sehr vermindert; die Plasmahäute werden alsdann durchlässig und zwar an erster Stelle für die Ionen (siehe z. B. S. 67).

Es ist nun aber schon seit langer Zeit, hauptsächlich durch die Untersuchungen von E. du Bois-Reymond, bekannt, daß der Widerstand der Gewebe nicht bloß, wie bisher stillschweigend vorausgesetzt wurde, reiner Ohmscher Widerstand ist, sondern daß auch noch „Übergangswiderstand“ hinzukommt, d. h. Widerstand, welcher speziell an den Durchgang des Stromes durch Grenzflächen gebunden ist. Seiner Natur nach handelt es sich um Übergangswiderstand durch Grenzpolarisation, d. h. um eine scheinbare Vergrößerung des Ohmschen Widerstandes durch Ausbildung einer gegenelektromotorischen Kraft der Polarisation an der Grenze zweier Phasen, — so wie etwa Schwefelsäure und daran angrenzendes Platin, durch die zusammen man einen Strom hindurchschickt, infolge der Grenzpolarisation zwischen Säure und Metall einen größeren Widerstand aufweisen, als man nach dem Widerstand, den jede Phase für sich aufweist, erwarten könnte. Daß es sich bei dem Gewebe um etwas ähnliches handelt, geht aus der zuerst von Peltier gemachten und öfter wiederholten Beobachtung hervor, die wir nachher (S. 729) noch genauer erörtern werden, daß man von einem stromdurchflossenen Gewebsstück unmittelbar nach Öffnung des „polarisierenden“ Stromes einen „Polarisationsstrom“ beziehen kann, gerade so, wie etwa von der Kombination Platin-Säure-Platin.

Es fragt sich nun, wie die Polarisationen in den Geweben zustande kommen, da doch die für alle bekannteren polarisierbaren Anordnungen charakteristischen Grenzen zwischen Leiter 1. und 2. Klasse, zwischen Metall und Elektrolyt, in ihnen fehlen. Diese Frage, welche sich schon du Bois-Reymond vorlegte, ist zuerst durch Nernst[1]) beantwortet worden.

Abb. 101.

Man denke sich in ein U-Rohr (Abb. 101) ein Lösungsmittel gefüllt, welches mit Wasser nicht oder nur beschränkt mischbar ist, z. B. Phenol. Über das Lösungsmittel wird in beiden Schenkeln des U-Rohrs Wasser geschichtet. Von zwei seitlich angesetzten Gefäßen her, welche

[1]) Nernst u. Riesenfeld Ann. d. Physik (4) 8, 600 (1902).

ebenfalls mit Wasser gefüllt sind, kann Strom zugeleitet werden. Die seitlichen Gefäße dienen dazu, Produkte der Elektrolyse, welche an den Elektroden entstehen, von den Grenzflächen zwischen den zwei Lösungsmitteln fern zu halten. Auf die beiden Lösungsmittel sei ein Elektrolyt bis zum Gleichgewicht verteilt.

Der elektrische Strom, den man hindurchleitet, kann nun an sich innerhalb jeder der beiden homogenen Lösungsmittel im *U*-Rohr keine Unterschiede in der Konzentration des Elektrolyten erzeugen, wohl aber an den beiden Grenzflächen, vorausgesetzt, daß das Verhältnis der Ionengeschwindigkeiten, also die Überführungszahlen (S. 63) in den beiden Lösungsmitteln verschieden sind. Denn angenommen, die Überführungszahlen für Kation und Anion seien im Wasser gleich n_1 und $1 - n_1$, im zweiten Lösungsmittel n_2 und $1 - n_2$, und es sei $n_1 > n_2$, so werden, wenn der Strom von links nach rechts das *U*-Rohr passiert, beim Durchgang von 96450 Coulomb an die linke Grenzfläche n_1 Kationen heran- und n_2 Kationen von ihr wegtransportiert; es kommt also an dieser Grenzfläche zu einer Vermehrung der Kationen um $n_1 - n_2$ Äquivalente; entsprechend wird dann die zweite Grenzfläche um $n_1 - n_2$ Äquivalente verarmen. Ferner werden der ersten Grenzfläche $1 - n_2$ Anionen zugeführt, $1 - n_1$ von ihr abgeführt; es nehmen also auch die Anionen um $n_1 - n_2$ Äquivalente an dieser Grenzfläche zu, während die zweite Grenzfläche wieder um ebenso viel verliert. Das Resultat der Stromdurchleitung sind also einander entgegengesetzte Konzentrationsänderungen des Elektrolyten an den beiden Flüssigkeitsgrenzflächen. Diese Konzentrationsänderungen sind allerdings nicht so groß, wie es den eben gemachten Angaben entspricht; denn es ist zu bedenken, daß die Kräfte der Diffusion einer Konzentrierung des Elektrolyten an bestimmten Stellen widerstreben und auf einen Ausgleich hinwirken. Auf alle Fälle kommt es aber zu den örtlichen Konzentrationsverschiedenheiten, wie wir sie sonst als Stromeffekt nur von den Elektroden her kennen, an denen freilich noch Ionenentladung und Ausscheidung hinzukommt. An Elektroden erinnern die Grenzflächen aber auch dadurch, daß sie, wie die Grenzfläche zwischen Elektrode und Elektrolyt, den Sitz elektromotorischer Kräfte bilden, die entsprechend den früheren Erörterungen (S. 694 ff.) als diphasische Verteilungspotentiale anzusehen sind. Hatte das System also zu Anfang als ein im Gleichgewicht befindliches System das Potential Null, so erhält es jetzt eine elektromotorische Kraft der Grenzpolarisation, welche naturgemäß der polarisierenden Kraft entgegenwirkt. Vergleicht man nun das zweite Lösungsmittel Phenol mit den Membranen der leben-

den Gewebe, etwa wie in der Ölkettentheorie der bioelektrischen Ströme, so kann man sich ein Bild von der physiologischen Polarisation machen.

Eine Polarisation durch Einschaltung einer zweiten Phase, bedingt durch eine Änderung im Verhältnis der Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen, kann aber auch noch auf ganz andere Weise zustande kommen. Um das darzulegen, wollen wir von folgendem Versuch von Cybulski und Dunin-Borkowski[1]) ausgehen: in einer Kette H_2 | 0·1 norm. HCl | 0·01 norm. HCl | H_2, deren elektromotorische Kraft 0·0202 Volt beträgt (S. 109), legt man zwischen die beiden HCl-Lösungen eine Gelatinemembran; dann steigt die elektromotorische Kraft auf 0·0655 Volt. Statt Gelatine kann man auch Fischblase oder Diaphragmen aus gebranntem Ton oder Chromchlorid anwenden[2]). Die Steigerung beruht darauf, daß das Diffusionspotential an der Grenze der beiden HCl-Lösungen, welches der Gesamtkraft der Kette entgegenwirkt, durch die Membranzwischenschaltung verkleinert, ja, wie die Berechnung zeigt, in dem Fall der Gelatinemembran sogar umgedreht wird. In dem Ausdruck für das Diffusionspotential

$$\pi = \frac{u - v}{u + v} RT \ln \frac{c_2}{c_1}$$

wächst also die Überführungszahl des Anions $\frac{v}{u + v}$ im Verhältnis zu der des Kations $\frac{u}{u + v}$ (siehe S. 63), d. h. die Wanderungsgeschwindigkeit des Kations nimmt relativ ab, die des Anions relativ zu. Nach Parnas ist dies so zu erklären, daß die Gelatine als eiweißartiger Stoff die Wasserstoffionen chemisch bindet, so daß an die Stelle von $H^{\cdot}$ mehr oder weniger Albuminium-Ionen treten (siehe S. 99), deren Wanderungsgeschwindigkeit nicht bloß hinter der der H-Ionen, sondern auch hinter der der Cl-Ionen zurücksteht. Richtiger ist es wohl, die Verminderung der Überführungszahl des Kations mit dessen adsorptiver Festlegung in Zusammenhang zu bringen, nicht bloß, weil sehr verschiedenartige Stoffe und Stoffe von ausgesprochener Porosität als Diaphragmen die gleiche Wirkung haben, wie Gelatine, sondern weil in charakteristischer Weise auch die dreiwertigen Kationen so wie die H-Ionen wirken. Mines[3]) fand, daß, wenn man eine Kette:

---

[1]) Cybulski u. Dunin-Borkowski, Bull. de l'Acad. de Cracovie 1909, 660.

[2]) Bein, Zeitschr. f. physikal. Chem. **28**, (1898); Worm-Müller, Pogg. Ann. der Physik **140**, 116 (1870); Girard, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **12**, 471 (1910); T. Hamburger (unter Höber), Zeitschr. f. physik. Chem. **92**, 285 (1917).

[3]) Mines, Journ. of physiol. **42**, 309 (1911).

Elektrode | $^1/_8$ mol.-$NaCl$ | $^1/_{80}$ mol.-$NaCl$ | $^1/_8$ mol.-$NaCl$ in Gelatine | $^1/_8$ mol.-$NaCl$ | Elektrode

aufbaut, ein Strom mit der Richtung von rechts nach links abzuleiten ist, während, wenn man das Gelatinediaphragma mit $^1/_8$ mol. $NaCl + 0{\cdot}01$ mol. eines Salzes mit beliebigem dreiwertigem Kation vollsaugt, die Kette in der umgekehrten Richtung arbeitet. In entsprechender Weise beobachtete Girard, daß die Wirkung der Diaphragmen auf die Kraft der Säurekonzentrationskette durch Zusatz von $Fe(CN)_6'''$ oder von $Fe(CN)_6''''$ annulliert werden kann.

Wie in diesen Versuchen, so wird nun auch beim Hindurchschicken eines Stromes durch ein als Adsorbens wirkendes Diaphragma das Verhältnis der Überführungszahlen geändert werden müssen; belädt sich also z. B. das Diaphragma mit Anionen und nimmt dadurch negative Ladung an, so nimmt die relative Wanderungsgeschwindigkeit des Anions infolgedessen scheinbar ab, die des Kations zu, und an den beiden Grenzflächen des Diaphragmas wird es zu entgegengesetzten Ionenkonzentrationsänderungen kommen müssen, gerade so wie wenn sich an Stelle der adsorbierenden Phase ein zweites Lösungsmittel befände. In der Tat hat Bethe[1]) bei der Durchströmung von Diaphragmen aus Gelatinegallerte, Eiereiweiß, Schweinsblase, Goldschlägerhäutchen, Kollodium, Agar, Pergament mit einem konstanten Strom die entsprechenden Konzentrationsänderungen gefunden. Unter seinen Beobachtungen ist die auffälligste und wichtigste folgende: wenn man etwa durch eine Gelatinemembran, die in Natriumsulfatlösung liegt, den Strom schickt, so wird die Lösung auf der Seite des Stromeintritts alkalisch, auf der Seite des Austritts sauer. Versetzt man z. B. die Salzlösung mit Rosolsäure und blickt während der Stromdurchleitung entlang den Grenzflächen, so sieht man auf der Anodenseite einen roten Saum entstehen. Aber nicht bloß die Ionen des Wassers erfahren an den zwei Grenzflächen entgegengesetzte Konzentrationsänderungen, sondern auch die Ionen des Salzes; an der einen Fläche wird das Salz angereichert, während die andere daran verarmt. Größe und sogar Richtung dieser Konzentrationsänderungen variieren je nach Adsorbierbarkeit und Konzentration der in der Lösung anwesenden Ionen. Bethe und Toropoff stellten fest, daß, je adsorbierbarer das Anion und je stärker dadurch die negative Aufladung des Diaphragmas ist, desto stärker die Alkalisierung auf der Anodenseite ausfällt; sie nimmt daher bei Variierung der Salze zu in der

[1]) Bethe, VIII. internat. Physiologenkongr. Wien 1910; Münch. med. Woch. 1911 Nr. 3; Bethe u. Toropoff, Zeitschr. f. physik. Chem. **88**, 686 (1914) u. **89**, 597 (1915).

Reihenfolge: $NO_3 < Cl < Br < J < SO_4 <$ Oxalat $< HPO_4 <$ Citrat. Umgekehrt begünstigen die Kationen der Salze mit steigender Adsorbierbarkeit auf der Anodenseite eine Verminderung der Alkalisierung bzw. eine Zunahme der Säuerung; es ergibt sich etwa die Reihenfolge mit dem schwächst wirkenden angefangen: NH_4, *Li*, *K*, *Cs*, *Na*, *Mg*, *Ba*, *Ce*, *La*, $Co(NH_3)_6$. Selbstverständlich beeinflussen auch Säuren und Laugen, und zwar in entgegengesetztem Sinn, die Konzentrationsänderung der Salze an den Grenzflächen, und demgemäß gibt es für jedes Salz bei bestimmter Konzentration eine bestimmte Reaktion, bei der weder Neutralitätsstörung noch Konzentrationsänderung der Salzionen zustande kommt. — Auch diese wichtigen Ergebnisse lassen sich auf die physiologischen Objekte übertragen, um die Gewebspolarisation zu verstehen. Bethe und Toropoff haben sich zudem davon überzeugt, daß ihre anfänglich symmetrische Anordnung infolge der Durchströmung zum Sitz einer gegenelektromotorischen Kraft wird.

Genauere Analyse der Polarisation der Haut. Wie wir (S. 725) hörten, kann man nach lange zurückliegenden Erfahrungen eine gegenelektromotorische Kraft der Polarisation bei Geweben so nachweisen, daß man die an sie angelegten Elektroden unmittelbar nach Öffnung des konstanten polarisierenden Stroms mit einem stromanzeigenden Instrument in Kontakt bringt. Diese Art Messung gewährt aber nur einen sehr unvollkommenen Einblick in die Gesetze der physiologischen Polarisation; denn da, gerade so wie bei einer Kombination aus Platin, Schwefelsäure, Platin, auch die physiologische Polarisation nach Unterbrechung des polarisierenden Stroms sehr rasch abklingt[1], so läßt das genannte Verfahren nichts weiter erkennen, als einen kleinen Ausschnitt aus dem zeitlichen Gang der Polarisation. Viel weiter kommt man, wie vor allem Gildemeister gezeigt hat, wenn man von der Messung des Widerstandes der Gewebe ausgeht. Diese führt nämlich zu sehr verschiedenen Werten je nach Größe und zeitlichem Verlauf der Spannungen, die man anlegt.

Wenn man z. B. zur Bestimmung des Widerstandes durch den menschlichen Körper oder durch einen Frosch Gleichstrom hindurchschickt, so findet man einen um so kleineren Widerstand, je größer die angelegte elektromotorische Kraft ist. Dies ist aber ein Verhalten, wie es jede polarisierbare Anordnung, z. B. die eben genannte Kombination von Platin, Schwefelsäure, Platin ebenfalls darbietet, und rührt davon her, daß durch die Durchströmung eine polarisatorische Gegenkraft geweckt wird, welche den wahren Ohmschen

[1] Siehe dazu E. David (unter Gildemeister), Pflügers Arch. **195**, 101 (1922).

Widerstand scheinbar vergrößert, daß aber diese Gegenkraft mit steigender Spannung erst rasch und dann langsamer zunimmt[1]).

Wenn man aber den Widerstand mit Wechselstrom nach dem Verfahren von Kohlrausch (S. 56) mißt, so erhält man abermals einen anderen und zwar kleineren Widerstand als bei der Messung mit Gleichstrom, und dabei ist der Widerstand um so kleiner, je größer die Wechselfrequenz ist. Dies beruht darauf, daß die Polarisation mit steigender Frequenz sinkt und bei Hochfrequenz sogar gleich 0 wird (siehe dazu auch S. 460ff.). Man mißt also den wahren Widerstand der Gewebe, wenn man ihn mit hochfrequentem Wechselstrom bestimmt. Auch in dieser Hinsicht verhält sich das Gewebe wie eine Polarisationszelle aus Platin und Schwefelsäure.

Hieraus ergibt sich ein Weg, die polarisatorische Gegenkraft der Gewebe genau zu messen: man schickt zu gleicher Zeit Gleichstrom und Wechselstrom hindurch und bestimmt abwechselnd den Gleichstrom- und den Wechselstromwiderstand; man kann dann aus dem Unterschied die polarisatorische Gegenkraft berechnen. Gildemeister fand auf diese Weise im Menschen Kräfte bis zu 6,6 Volt bei 10 Volt angelegter Spannung.

Der scheinbare Widerstand der Gewebe ist aber noch in anderer Weise variabel, nämlich mit der Dauer der Durchströmung; mit Gleichstrom gemessen ist er nämlich im ersten Augenblick des Stromschlusses sehr klein, wächst dann rasch an, um bei längerem Schluß allmählich wieder zu sinken. Der anfänglich geringe Widerstand äußert sich in der schon lange bekannten Tatsache, daß sofort nach Stromschluß die Stromstärke sehr groß ist, sich aber rasch verkleinert. Nach Gildemeister rührt das davon her, daß die polarisatorische Gegenkraft Zeit braucht, um sich zu entwickeln, da sich die Ionen erst an den Grenzflächen ansammeln müssen. An sich wäre auch noch die Deutung möglich, daß sich das Gewebe wie ein Kondensator verhielte, dessen Belegungen anfänglich Elektrizität aufnehmen, bis sie der angelegten Spannung entsprechend geladen sind. Jedenfalls erhält man in beiden Fällen beim Durchschicken eines Gleichstromes eine „Anfangszacke". Man kann aber, wie Gildemeister durch hier nicht zu erwähnende Überlegungen und Messungen gezeigt hat[2]), zwischen Po-

---

1) Siehe dazu Gildemeister, Pflügers Arch. **149,** 389 (1912) u. **176,** 84 (1919); Elektrochem. Zeitschr. 1919, H. 38; ferner Galler, Pflügers Arch. **149,** 156 (1912); Kaufhold, Arch. f. Physiol. 1919, 189; Gildemeister u. Kaufhold, Pflügers Arch. **179,** 154 (1920); ferner Einthoven u. Bijtel, ebenda **198,** 438 (1923).

2) Gildemeister, Pflügers Arch. **176,** 84 (1919).

larisations- und elektrostatischer Kapazität unterscheiden und zugunsten der Polarisation entscheiden[1]). Das allmähliche Absinken des Stromes bei längerer Durchströmung rührt vermutlich davon her, daß die durch den Strom erzeugte Ionenkonzentrationsänderung an den Grenzflächen diese mit der Zeit verändert, sie durchlässiger macht und dadurch ihre Polarisierbarkeit vermindert. Wir haben es dabei also mit sekundären Wirkungen der Polarisation auf die Membranen der Gewebe zu tun, die auch zu dauernden Veränderungen führen können. Bei Anwendung nicht allzu hoher und allzu lange wirkender Spannungen reagiert aber das Gewebe seinerseits gegen diesen Angriff und stellt nach Öffnung des Stromes vermöge seiner physiologischen Eigenschaften die ursprüngliche Polarisation wieder her. Dies wird weiterhin genauer auseinandergesetzt werden.

Die Polarisierbarkeit der in den Geweben enthaltenen Membranen hängt nach den gegebenen Auffassungen von ihrer Durchlässigkeit ab. Die Plasmahäute toter Organe bilden, wie die Leitfähigkeitsmessungen lehren, für die Ionen kein Hindernis; tote Organe sind auch nicht polarisierbar. Da nun die Durchlässigkeit für Ionen auf experimentellem Weg geändert werden kann, so ist es naheliegend zu prüfen, ob sich dabei auch die Polarisierbarkeit entsprechend ändert. Auch dies ist von Gildemeister[2]) und zwar auf folgendem Weg untersucht worden: die Polarisierbarkeit bedingt es, daß bei der Widerstandsmessung mit der Kohlrauschschen Wechselstrommethode (S. 56) das Tonminimum verwaschen ist, daß man es aber durch Einfügen einer Spule von geeigneter Selbstinduktion scharf machen kann; die Größe der Selbstinduktion ist dann ein ungefähres Maß der Polarisierbarkeit, also der Ionendurchlässigkeit. Gildemeister brachte nun Haut und Muskeln vom Frosch unter verschiedene äußere Einflüsse und bekam dabei in der Tat Änderungen der Polarisierbarkeit, die teilweise im Zusammenhang mit früheren Erörterungen gut zu verstehen sind: Narkotika steigern bei Anwendung übernarkotischer Konzentrationen anfänglich die Polarisierbarkeit in reversibler Weise, bei längerer Einwirkung folgt dann aber eine irreversible Senkung der Polarisierbarkeit bis unter die Norm. Dies steht in Übereinstimmung mit dem früher (Kap. 8) dargelegten Einfluß der Narkotika auf die Permeabilität; kleine Narkotikumdosen vermindern, große vermehren die Durchlässigkeit.

[1]) Siehe dazu auch Gildemeister, Pflügers Arch. **195**, 112 (1922) und Einthoven u. Bijtel l. c.

[2]) Gildemeister, Tagung der deutsch. physiol. Ges. Hamburg 1920; siehe Berichte über die ges. Physiol. **2**, 182 (1920).

Ferner bewirken auch kleine Mengen von Salzen seltener Erden eine Steigerung der Polarisierbarkeit; entsprechend können sie auch eine Abdichtung der Plasmahaut herbeiführen (S. 621, 656, 662).

Nachweis der polarisatorischen Ionenkonzentrationsänderungen in den Geweben. Wenn sich also das lebende Gewebe im wesentlichen so verhält wie gewisse unbelebte polarisierbare Systeme, dann müssen auch die der Nernstschen und der Betheschen Theorie der Membranpolarisation entsprechenden Ionenkonzentrationsänderungen in den Geweben nachzuweisen sein. Dies ist für den Fall der *H*- und *OH*-Ionen Bethe[1]) gelungen. Sein Objekt waren Stengelzellen von Tradescantia myrtifolia, deren Zellsaft einen violettroten Farbstoff enthält. Bethe beobachtete nun, daß bei Durchleitung eines Gleichstroms jede Zelle sich auf der anodenwärts gerichteten Seite grün, auf der entgegengesetzten Seite rot färbt; Grünfärbung des als Indikator fungierenden Farbstoffs bedeutet aber alkalische, Rotfärbung saure Reaktion. Bei Anlegung von 10 Volt trat die polare Farbänderung nach 55″ ein; der Versuch ließ sich am gleichen Objekt nach Stromwendung mehrmals wiederholen.

Polar verschiedene Färbung bekommt man nach Bethe[2]) auch beim Nerven, wenn man mit unpolarisierbaren, mit Ringerlösung gefüllten Flüssigkeitselektroden einige Zeit einen Strom von 0·2—0·5 Milliampere durchleitet, den Nerven dann mit Alkohol fixiert und mit Toluidinblau färbt. Die Neurofibrillen nehmen dann an der Kathode besonders viel, an der Anode wenig oder gar keine Farbe an. Das Experiment gelingt nicht, wenn der Nerv zuvor abgetötet wurde. Bethe deutet auf Grund mannigfacher Versuche das Ergebnis so, daß die durch die Polarisation bewirkte Alkaliabscheidung an der Anode zur Loslösung des Färbeprinzips, der den Farbstoff fixierenden „Fibrillensäure", führt, während diese an der Kathode durch die dort auftretende Säure stärker fixiert wird.

Wie von außen den Geweben angelegte elektromotorische Kräfte, so können vielleicht auch die in ihnen selbst an ihren Membranen entstehenden Kräfte polarisatorische Ionenkonzentrationsänderungen herbeiführen. Wir lernten früher (S. 722) die Hypothese von Nathansohn[3]) kennen, nach der die in Wasserbewegung bestehende Komponente der Sekretions- und Resorptionsarbeit von den Membranpotentialen abhängt. Es sei hier ergänzend hinzugefügt, daß nach Nathansohn auch die Anreicherung oder die Verarmung an Salzen, die Erzeugung von saurer oder von alkalischer Reaktion, wie sie bei Sekretion und Resorption vorkommen,

---

1) Bethe, Pflügers Arch. **163,** 147 (1916).

2) Bethe, Pflügers Arch. **183,** 289 (1920); ferner Allg. Anat. u. Physiol. des Nervensystems. Leipzig 1903 u. Zeitschr. f. Biol. **52,** 146 (1908).

3) Nathansohn, Kolloidchem. Beihefte **11,** 261 (1919).

in Analogie mit den Ergebnissen von Bethe und Toropoff die Wirkung der in den Organen zirkulierenden bioelektrischen Ströme sein können.

Polarisation und elektrische Erregung. Auf Grund seiner mit Riesenfeld unternommenen Untersuchung über die Polarisierbarkeit von Phasengrenzen (S. 725) hat Nernst[1]) den äußerst fruchtbaren Gedanken entwickelt, daß die elektrische Erregung darauf beruhe, daß an den in den lebenden Geweben enthaltenen Membranen oder membranähnlichen Grenzflächen Änderungen in der natürlichen Konzentration der sie umgebenden Ionen zustande kommen. Das heißt also, daß die durch den elektrischen Strom erzeugten Konzentrationsänderungen von den physiologischen Grenzflächen aus diejenige Folge von Reaktionen auslösen, die in summa den Erregungsvorgang ausmachen. Da sich nun die Konzentrationsänderungen, welche durch Ströme verschiedener Form zu erzeugen sind, unter der Voraussetzung, daß sie allein durch die Änderung im Verhältnis der Wanderungsgeschwindigkeiten an den Phasengrenzen verursacht sind (siehe S. 726, auch S. 63), berechnen lassen, so bietet sich, wie Nernst zeigte, die Möglichkeit, seine Theorie durch exakte Messungen zu prüfen. Es kann angenommen werden, daß immer dann Erregung durch den Strom eintritt, wenn der Strom an der gerade in Betracht kommenden Membran eben eine bestimmte Konzentrationsänderung, Steigerung oder Herabsetzung gegen die Norm, vollzogen hat. Will man diese Theorie der elektrischen Schwellenerregung beweisen, so muß man zeigen, daß Ströme, welche sich trotz verschiedener Stärke, Dauer, Form als Reize gleichwertig erweisen, die gleichen Konzentrationsänderungen erzeugen, und das ist dadurch möglich, daß durch die theoretische und die Experimentalphysik die Gesetze erkannt sind, nach denen sich die Elektrolytkonzentration an einer polarisierbaren Fläche unter dem Einfluß der verschiedenen Formen elektrischer Durchströmung, wie Wechselstrom, Gleichstrom oder Kondensatorentladung, ändert.

Polarisation durch Wechselstrom. E. Warburg[2]) hat abgeleitet, daß, wenn man einen Wechselstrom von der Stärke $i = a \sin nt$, wo a die Amplitude, $\frac{n}{2\pi}$ die Periodenzahl bedeutet, durch eine sogenannte unpolarisierbare Elektrode leitet, die Konzentration des Elektrolyten an der Grenze zwischen Elektrodenmetall und Elektrolyt gegen ihren ursprünglichen Wert c_0 eine Änderung erfährt:

---

[1]) Nernst, Göttinger Nachrichten. Mathem.-physik. Klasse 1899, Heft 1.

[2]) E. Warburg, Wied. Ann. **67**, 497 (1899).

$$c - c_0 = \frac{a\nu}{\sqrt{n}\sqrt{k}} \sin\left(nt + \frac{\pi}{4}\right);$$

darin bedeutet ν die von einem Strom von der Dichtigkeit 1 transportierte Salzmenge und k die Diffusionskonstante des Salzes, gemäß deren Größe die durch den Strom an die Elektrode herangeführte Salzmenge immer wieder in die Lösung zurückwandert. Bezeichnet man nun mit i die mittlere Stromstärke des Wechselstromes, mit m die Wechselzahl, so kann man auch setzen:

$$c - c_0 = K\frac{i}{\sqrt{m}};$$

die zur Erzeugung einer bestimmten Konzentrationsänderung $c - c_0 = A$ aufzuwendende Stromstärke ist also proportional der Wurzel aus der Wechselzahl: $A = K\frac{i}{\sqrt{m}}$ oder:

$$\frac{i}{\sqrt{m}} = \text{konst.}$$

Diese Gleichung ist mehrfach experimentell verifiziert worden, z. B. durch Wilke und Meyerhof[1]) in folgender Weise: Taucht man in eine Lösung, welche Chromi- und Chromationen enthält (Kaliumchromat + Chromalaun) Platin- oder Goldelektroden, so findet je nach der Richtung des Stromes an der Elektrode entweder Oxydation von $Cr^{\cdot\cdot}$ zu CrO_4'' oder Reduktion von CrO_4'' zu $Cr^{\cdot\cdot}$ statt, die Elektrode lädt sich dabei nach den jeweiligen Ionenkonzentrationen auf ein bestimmtes Potential, dieses Potential kann also als ein Maß der vorhandenen Ionenkonzentrationen dienen. Variiert man nun Stromstärke und Wechselzahl eines (annähernd sinusförmigen) Wechselstromes stets so, daß das Potential der Elektrode dasselbe bleibt, so zeigt sich, daß dafür Stromstärke und Wechselzahl in dem angegebenen konstanten Verhältnis $i = k\sqrt{m}$ stehen müssen[2]). Wilke und Meyerhof geben z. B. folgendes Protokoll:

m	i	$k \cdot 10^{-3}$
100	0·020	2·00
66·2	0·015	1·85
444	0·039	1·85
900	0·061	2·03
673	0·051	1·97
900	0·061	2·03

[1]) Wilke und Meyerhof, Pflügers Arch. **137**, 1 (1910).

[2]) Siehe auch Bredig und Kerb, Verhandl. des naturhistor. mediz. Vereins Heidelberg N. F. **10**, 23 (1909).

Polarisation durch Gleichstrom. Für die Polarisation einer Elektrode durch Gleichstrom gilt nach Nernst, Sand[1]), Milner[2]) die Gleichung:

$$c - c_0 = \nu i \sqrt{\frac{t}{\pi k}};$$

darin haben die Bezeichnungen dieselbe Bedeutung wie früher. Soll also wiederum stets eine und dieselbe Konzentrationsänderung $c - c_0 = A$ an der Elektrode erzeugt werden, diesmal durch Variierung der Stromstärke und der Stromdauer, so muß die Bedingung:

$$i\sqrt{t} = \text{konst.}$$

erfüllt werden. Diese Gleichung ist u. a. durch Sand[3]) verifiziert worden, welcher bei wechselnder Stromstärke diejenige Zeit feststellte, die nötig ist, um an einer Kathode die Konzentration von *Cu*-Ionen bis auf den Wert 0 herabzusetzen, d. h. bis Wasserstoffentwicklung auftritt.

Polarisation durch Kondensatorentladung. Für die Konzentrationsänderung an einer Elektrode durch Kondensatorentladung endlich ist auf Anregung von Nernst durch A. Eucken[4]) der Ausdruck abgeleitet worden:

$$c - c_0 = 0{\cdot}541 \frac{\nu V \sqrt{C}}{\sqrt{\pi w k}};$$

darin bedeutet V das Potential und C die Kapazität des Kondensators, w den Widerstand des Stromkreises. Soll also durch Veränderung von Spannung und Kapazität eine und dieselbe bestimmte Konzentrationsänderung $c - c_0 = A$ hervorgerufen werden, so ist der Gleichung zu genügen:

$$V\sqrt{C} = \text{konst.}$$

Auch dieser Fall ist experimentell untersucht. Bunzel[5]) benutzte als Elektrode, die durch Entladung des Kondensators polarisiert wurde, ein Kapillarelektrometer, dessen Ausschlag ein Maß für die jeweilige Polarisationsänderung, also für die jeweilige Konzentrationsänderung an der Quecksilberoberfläche darstellt; es zeigte sich bei Anwendung genügend schwacher Ströme, daß zur Erzeugung eines bestimmten Ausschlages die Bedingungen der genannten Gleichung erfüllt sein mußten.

---

1) Sand, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 651 (1901); auch Cottrell, ebenda **42**, 385 (1903).

2) Milner, Philos. Mag. Mai 1905.

3) Sand, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 651 (1901).

4) A. Eucken, Pflügers Arch. **123**, 454 (1908).

5) Bunzel (unter Nernst), Ann. d. Physik (4) **27**, 436 (1908).

Stellen wir schließlich noch einmal die drei für die Praxis der Konzentrationsänderungen durch Polarisation in Betracht kommenden Gleichungen zusammen:

$$\frac{i}{\sqrt{m}} = k,\ i\sqrt{t} = k,\ V\sqrt{C} = k,$$

oder setzen wir dafür:

$$\frac{i^2}{m} = K,\ i^2 t = K,\ V^2 C = K,$$

so ergibt sich ein innerer Zusammenhang für die unabhängig voneinander entwickelten Ausdrücke insofern, als nach Hermann[1]) zur Hervorrufung einer bestimmten Polarisation bestimmte Größen elektrischer Energie aufzuwenden sind; denn die Ausdrücke für die Energie einer Wechselstromperiode, für die Energie des Gleichstroms und für die Energie eines geladenen Kondensators sind: $\frac{wi^2}{m}$, $wi^2 t$ und $\frac{V^2 C}{2}$.

Gehen wir nun an die Prüfung der Nernstschen Theorie der Erregung. Es ist dabei im voraus zu sagen, daß Nernst ausdrücklich die von ihm angegebenen Gesetze als Gesetze der Momentanreizung bezeichnet hat, für Zeitreize gelten sie nicht; die Gründe dafür werden wir zu erörtern haben, sobald wir die Gültigkeitsgrenzen der Erregungsgesetze berühren.

Erregung durch Wechselstrom. Nach der Theorie für die Polarisation durch Wechselstrom von sinusförmigem Verlauf ist zu erwarten, daß die jeweilig zur Erregung eben nötige Stromstärke proportional der Wurzel aus der Wechselzahl ist. Hochfrequente Wechselströme müssen also sehr geringen Reizwert haben, was mit der Beobachtung übereinstimmt, welche Nernst ursprünglich zum Ausgangspunkt seiner ganzen Betrachtungen machte, daß Teslaströme von erheblicher Stromstärke den menschlichen Körper passieren können[2]), ohne irgend eine Zuckung zu veranlassen. Zur Prüfung der Theorie sind ihrer Ableitung nach nur solche Versuche geeignet, in denen entweder reine Sinusströme verwendet sind oder unreine Sinusströme der Art, daß bei Änderung der Frequenz das Verhältnis der Amplitude der Grundschwingung zu denen der höheren Schwingungen ungeändert bleibt[3]). Diesen Bedingungen entsprechen die Versuche von v. Kries[4]), sowie die Versuche von Nernst[5]) mit v. Zeynek, Bar-

[1]) Siehe dazu: Hermann, Pflügers Arch. **127**, 172 (1909).

[2]) Siehe dazu Nernst, Wied. Ann. **60**, 600 (1897).

[3]) Nernst, Pflügers Arch. **122**, 286 (1908).

[4]) v. Kries, Verhandl. d. naturforsch. Ges. Freiburg **8**, 170.

[5]) Nernst und v. Zeynek, Göttinger Nachr., Mathem.-physik. Klasse 1899, Heft 1; Nernst und Barratt, Zeitschr. f. Elektrochem. 1904, 663; Reiß, Pflügers Arch. **117**, 578 (1907). — Siehe auch Einthoven, Pflügers Arch. **82**, 101 (1900) und Wertheim-Salomonson, ebenda **106**, 120 (1904).

ratt und Reiss. Als Beispiel für die Angemessenheit der Theorie gebe ich folgendes Protokoll nach Nernst und Barratt:

m	$i_{beob.}$	$i_{ber.}$	Diff.	$i/\sqrt{m}\cdot 10^3$
105	0·81	0·78	— 4·2 %	78
136	0·88	0·82	+ 4·6 %	75
785	2·16	2·21	+ 2·3 %	77
960	2·41	2·47	+ 2·9 %	77
2230	3·85	3·73	+ 3·1 %	81

$$i = 0{\cdot}079\,\sqrt{m}.$$

Das Verhalten bei sehr kleinen und bei sehr großen Frequenzen genügt der Theorie nicht. Die Unzulänglichkeit für sehr große Frequenzen hat Nernst mit dem Hinweis für wahrscheinlich erachtet, daß die zur Erregung im allgemeinen gerade zureichende Konzentrationsänderung wohl auch eine gewisse Zeit lang bestehen muß, um einen Effekt zu haben, daß demnach bei sehr frequenten Wechselströmen die reizfähigen Stromstärken wohl größer sein müssen, als nach der Theorie zu erwarten ist. In der Tat scheinen nach den Versuchen von v. Zeynek und v. Bernd[1]) schon Ströme von etwa 100000 Schwingungen pro Sekunde unwirksam zu sein[2]).

Auch bei sehr geringer Wechselzahl sind stärkere Ströme zur Erreichung der Reizschwelle nötig, als der aufgestellten Gleichung entspricht. Dies ist ebenfalls vorauszusehen. Alle drei Gleichungen für die Polarisation, welche vorher angegeben wurden, sind für den Fall abgeleitet, daß die beiden stromzuführenden Elektroden praktisch unendlich weit auseinanderstehen, oder — um auf unsere Verhältnisse

[1]) v. Zeynek und v. Bernd, Pflügers Arch. **132,** 20 (1910).

[2]) Siehe hierzu auch Wilke und Meyerhof, Pflügers Arch. **137,** 1 (1910). Man könnte übrigens hier wohl noch aus anderen Gründen Abweichungen des Erregungsverlaufes von der Nernstschen Gleichung bei frequenter Wechselstromreizung voraussehen. So ist es ja festgestellt, daß jede Erregung eines Nerven oder eines Muskels ein kurzes „Refraktärstadium" hinterläßt, innerhalb dessen verringerte Erregbarkeit oder Unerregbarkeit für einen zweiten nachfolgenden Reiz besteht. [Siehe z. B. Gildemeister, Pflügers Arch. **124,** 447 (1908); Levinsohn (unter Gildemeister) ebenda **133,** 267 (1910).] Auch bei der frequenten Reizung mit einem Wechselstrom sollte sich dies geltend machen. — Ferner ist es zu bedenken, daß jeder Einzelreiz, etwa durch Schließung eines konstanten Stromes hervorgerufen, an Muskel und Nerv einen Erregungsvorgang auslöst, welcher einen bestimmten Rhythmus hat; d. h. man erhält bei Ableitung zu einem Kapillarelektrometer oder Saitengalvanometer eine oszillatorische Bewegung [siehe z. B. Garten, Ber. Kgl. sächs. Ges. der Wissensch. Mathem.-physik. Klasse **60,** 85 (1908), u. Zeitschr. f. Biol. **52,** 534 (1909)].

zu übertragen — für den Fall, daß die beiden Grenzflächen des zwischen Wasser eingeschobenen zweiten Lösungsmittels unendlich weit auseinander stehen. Trifft das aber nicht zu, dann können die Vorgänge an einer Grenzfläche diejenigen an der anderen Grenzfläche stören. Es ist zu bedenken, daß, wenn der Strom an einer Grenze eine Konzentrationssteigerung des Elektrolyten erzeugt, er zu gleicher Zeit an der anderen eine Konzentrationssenkung vornimmt; beide Störungen suchen sich sofort durch Diffusion auszugleichen — wie schon S. 726 hervorgehoben wurde —, und zwar entlang von Konzentrationsgefällen, die bei unendlich großer gegenseitiger Entfernung der Grenzflächen von jeder Grenzfläche bis zu einer in einem gewissen Abstand von ihr befindlichen Fläche reichen, in welcher die ursprüngliche Konzentration bestehen geblieben ist, während bei geringer gegenseitiger Entfernung eventuell ein Konzentrationsgefälle kontinuierlich bis an die andere Grenzfläche abfällt, demnach ein viel steileres Gefälle resultiert, so daß der Vorgang der Rückdiffusion, der der Polarisation stets entgegenwirkt, in diesem Falle verstärkt ist. Ob nun die beiden Konzentrationsgefälle an den beiden Grenzflächen voneinander getrennt bleiben oder in einander übergehen, das hängt außer von dem Abstand auch von der Stromdauer ab; je größer die Dauer des Stromes, um so tiefer reicht jedes Gefälle in den Elektrolyten hinein, daher muß ein konstanter Strom sogar bei relativ großem Abstand der Grenzflächen ein kontinuierliches Gefälle durch den ganzen Raum zwischen den Flächen hervorrufen[1]. Hieraus folgt, daß, wenn die maßgebenden Grenzflächen ziemlich eng stehen, wie es für physiologische Gebilde wohl zutrifft, und zu gleicher Zeit der Stromverlauf ein ziemlich langsamer ist, wegen der verstärkten Rückdiffusion relativ stärkere Ströme nötig sind, um die zur Erregung nötige Konzentrationsänderung zu bewirken. Man kann versuchen, diesen tatsächlichen Verhältnissen die Gleichungen für die Polarisation anzupassen; ein solcher Versuch ist namentlich von Hill[2]) unternommen worden, wobei er zu recht komplizierten Formulierungen mit drei Konstanten kam, die aber in der Darstellung der experimentellen Ergebnisse den Nernstschen Gleichungen erheblich überlegen sind.

Die „Akkomodation" des erregbaren Organs nach Nernst. Außer auf diesen Grund für die im Verhältnis zur Theorie geringe Wirksam-

[1]) Siehe hierzu auch Laugier, Electrotonus et excitation. Thèse Paris 1921.
[2]) A. V. Hill, Journ. of physiol. **40**, 190 (1910). Siehe ferner Lapicque, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **149**, 871 (1909).

keit von Wechselströmen kleiner Frequenz hat Nernst[1]) noch auf einen weiteren Umstand aufmerksam gemacht, welcher gerade so, wie der erstgenannte Grund, nicht bloß für die Reizung mit Wechselströmen, sondern für die Reizung mit einer beliebigen Stromform von Bedeutung ist. Wir wollen gleich das prägnanteste Beispiel zur Illustrierung dieser Verhältnisse wählen: es ist bekannt, daß man einen Strom in einen Nerven oder Muskel „einschleichen" lassen kann, ohne ihn zu erregen, während derselbe Strom bei raschem Anstieg zu seiner endlichen Intensität einen starken Reiz ausübt; da eine Polarisation auch beim Einschleichen des Stromes zustande kommen muß, so gibt die physikochemische Theorie für diese Tatsache, wie überhaupt für die im allgemeinen bestehende Überlegenheit der Momenanreize über die Zeitreize, keine Erklärung. Nernst hat deshalb die Hypothese eingeführt, daß die polarisatorische Konzentrationsänderung an den Membranen eine „Akkommodation" auslöst, d. h. eine Reaktion von relativ langsamem Verlauf, welche an sich die Reizschwelle erhöht, so daß der bei rascher Konzentrationsänderung sonst an der Membran ausgelöste Erregungsprozeß nun bei langsamem Verlauf der Polarisation wegen der inzwischen sich vollziehenden Akkommodation erst bei einem höheren Grad der Konzentrationsänderung in Gang kommt. Was man sich spezieller unter dieser Akkommodation vorzustellen hätte, ist unbekannt, wir werden später (S. 743) hierauf noch einmal zurückkommen.

Erregung durch Stromstöße. Bei den Stromstößen ist nach der Theorie (S. 735) die jeweilig zur Erregung nötige Stromstärke eines konstanten Stromes umgekehrt proportional der Wurzel aus der Stromdauer. Zur Prüfung der Theorie geeignete Experimente sind hauptsächlich die von G. Weiss[2]), Lapicque[3]), Keith Lucas[4]) und von Gildemeister und O. Weiss[5]). Wie weit Theorie und tatsächliches Verhalten zusammenstimmen, werde durch folgende zwei Protokolle (S. 740) veranschaulicht.

In dem Versuch von G. Weiss findet sich die Theorie ziemlich befriedigend verifiziert; in dem Versuch von K. Lucas ist sie durch das Ergebnis der Reizung mit kurzen Stromstößen vortrefflich bestä-

[1]) Nernst, Pflügers Arch. **122,** 275 (1908); Zeitschr. f. Elektrochem. **14,** 545 (1908).

[2]) G. Weiss, Arch. ital. de biol. **35,** 1 (1901).

[3]) Lapicque, Journ. de physiol. et pathol. gén. 1907, 620; 1908, 601.

[4]) K. Lucas, Journ. of physiol. **35,** 310 (1907); **36,** 113 (1907); **37,** 459 (1908).

[5]) Gildemeister u. O. Weiss, Pflügers Arch. **130,** 329 u. 630 (1909).

Versuch von G. Weiss. Nerv-Muskelpräparat von Rana esculenta.

$t \cdot 10^6$	$i_{beob.}$	$i_{ber.}$	$i\sqrt{t}$
462	147	136	3·16
616	124	119	3·08
770	110	106	3·05
924	94	97	2·86
1232	81	84	2·84
1540	73	75	2·86
2310	62	61	2·98
3080	57	53	3·16

Versuch von Keith Lucas. Sartorius der Kröte.

$t \cdot 10^6$	$i_{beob.}$	$i\sqrt{t}$
170	1·29	0·0168
350	0·92	0·0172
520	0·75	0·0171
870	0·58	0·0171
1700	0·48	0·0198
3500	0·41	0·0243
5200	0·39	0·0281

tigt, aber bei länger dauernden Stromstößen versagt sie. Dies letztere abweichende Verhalten ist typisch. Es ist der merklich werdende Ausdruck der bekannten Tatsache, daß jeder länger dauernde konstante Strom, um reizend wirken zu können, stets eine gewisse, von seiner Dauer unabhängige Minimalstärke haben muß, während die Theorie verlangt, daß für $t = \infty$ $i = 0$ ist, daß also zur Reizung mit länger dauernden Strömen Stromstärken zureichen, die fast gleich Null sind. Nernst verweist auch gegenüber diesen Ergebnissen darauf, daß seine Gleichungen nur für Momentanreizung Geltung haben, und daß die relative Unwirksamkeit von Strömen etwas längerer Dauer, gerade so wie die der Wechselströme kleiner Frequenz, auf Akkommodation beruhe; denn ein länger dauernder Stromstoß kann zwar auch bei geringerer Stromstärke dieselbe Konzentrationsänderung hervorrufen, wie ein kürzer dauernder von größerer Stärke, aber es dauert länger, bis die gleiche Konzentrationsänderung entstanden ist, als bei dem kurzen Stromstoß, und in dieser Zeit „akkommodiert" sich eben die Membran. Außerdem kommt aber auch hier wieder hinzu, daß die die mathematische Behandlung vereinfachende Grundannahme einer erheblichen Distanz zwischen den einander gegenüberliegenden polarisierbaren Grenzflächen den Tatsachen wohl nicht entspricht.

Es wurde bereits der Versuch von Hill erwähnt, die Theorie von Nernst für die Polarisation einander nahe gegenüberstehender Membranen umzuformen; Hill kommt dabei zwar, wie gesagt, zu einer

recht komplizierten Formulierung mit drei Konstanten, immerhin paßt sich diese gerade den Stromstoßversuchen bis zu Strömen langer Dauer ganz vortrefflich an. Zudem gibt die Heranziehung bestimmter endlicher Entfernungen zwischen den polarisierbaren Membranen ein gewisses Verständnis für folgende Erscheinungen: die Gleichung $i\sqrt{t}$ = konst. versagt bei manchen erregbaren Teilen, wie z. B. den Nerven, meist bereits von etwa 0·003″ ab aufwärts, bei anderen dagegen, wie den glatten Muskeln, eventuell erst oberhalb 1″. Letztere passen sich also der Nernstschen Theorie besser an als erstere. Man kann dies nun so deuten, daß bei den letzteren die polarisierbaren Membranen weiter auseinanderstehen als bei den ersteren, so daß die Konfluenz der beiden Konzentrationsgefälle an den beiden Grenzflächen nicht so leicht erfolgt (siehe S. 738). Dazu paßt, daß nach den Versuchen von Keith Lucas[1]) die Nerven und ihnen in der Reaktionsweise ähnliche Objekte einerseits, die glatten Muskeln u. dgl. andererseits noch in einer anderen Beziehung differieren; nämlich während die Nerven zur Erregung stets eines relativ steilen (linearen) Stromanstiegs bedürfen, ist bei glatten Muskeln auch ein langsamer Stromanstieg als Reiz angemessen.

Diese Differenzen in der Erregbarkeit der verschiedenen Gewebe können indessen auch auf Verschiedenheiten in der Akkommodationsfähigkeit (im Sinne von Nernst) bezogen werden; der Nerv wäre dann als ein Objekt aufzufassen, das sich rascher einer Konzentrationssteigerung akkommodiert, so daß sie für ihn reizunwirksam wird, als der glatte Muskel (siehe auch S. 744).

Nach den Versuchen von Gildemeister und O. Weiss (l. c.) nimmt $i\sqrt{t}$ aber nicht nur bei größeren t-Werten zu, sondern auch bei immer kleineren. Gildemeister und O. Weiss haben ihre Reizungen auf wesentlich geringere Dauer ausgedehnt, als die übrigen Autoren, sie sind bis auf 0·000012 Sekunden herabgegangen. Auch bei diesen kleinen Zeiten sind höhere i-Werte zur Erregung erforderlich, als die Theorie verlangt. Eine Erklärung kann für diese Abweichung aus den Nernstschen Anschauungen nicht hergeleitet werden.

Erregung durch Kondensatorentladung. Für die Erregung durch Kondensatorentladung verlangt die Theorie, wie wir sahen, daß Spannung und Kapazität stets in einem bestimmten Verhältnis: $V = \frac{\text{konst.}}{\sqrt{C}}$ stehen müssen, wenn der Schwellenwert des Reizes gerade überschritten sein soll. Der Theorie sind hauptsächlich Experimente

[1]) K. Lucas, Journ. of physiol. 37, 459 (1908).

von Hoorweg[1]), Cybulski und Zanietowski[2]), Hermann[3]) und Lapicque[4]) zugrunde zu legen. Ein Versuch nach Hoorweg nahm z. B. folgenden Verlauf:

$C (10^{-8} F.)$	$V_{\text{beob.}}$	$V_{\text{ber.}}$	$V\sqrt{C}$
20	9·0	9·0	40·
8	12·5	14·2	35·
5	16·0	18·0	36·
2	30·0	28·5	42·5
1·5	36·0	33·0	44·0
1	44·0	40·2	44·0

Der Verlauf ist also im großen ganzen der Theorie konform. In anderen Versuchen ist freilich deutlicher, als gerade in dem hier zitierten, ausgeprägt, daß die Werte für $V\sqrt{C}$ ein Minimum durchlaufen; bei kleinen und bei großen Kapazitäten sind also die aufzuwendenden Spannungen relativ zu hohe. Nach Eucken (l. c.) sind dafür folgende Gründe maßgebend: von Lapicque ist gezeigt worden, daß bei großen Kapazitäten (langsamen Kondensatorentladungen), wenn Erregung zustande kommt, dies schon geschieht, bevor die Entladung eine vollständige ist; es kommt also für die Erregung nicht die ganze Entladungszeit in Betracht, sondern nur die „Nutzzeit" (Hermann[5]), Gildemeister[6])) und die zur Erregung verwendete Energie $\frac{V^2C}{2}$ ist natürlich kleiner, als dem zugehörigen $V\sqrt{C}$-Werte entspricht. Zweitens wirken langsame Kondensatorentladungen in gewissem Maße schon wie „einschleichende" Ströme, setzen also die Akkommodation in Gang, welche die Reizschwelle in die Höhe treibt. Auf der anderen Seite wird bei kleinen Kapazitäten (raschen Kondensatorentladungen) die Entladungskurve rein physikalisch deformiert, so daß dadurch die Wirksamkeit der Entladung relativ verschlechtert wird. —

Übersicht. Überblicken wir dies Tatsachenmaterial betreffs der elektrischen Erregung im Zusammenhalt mit der zu seiner Beschreibung von Nernst entwickelten Theorie, so darf man wohl sagen, daß

---

1) Hoorweg, Pflügers Arch. **52,** 87 (1892); auch ebenda **138,** 161 (1910) und Archives Teyler II, **12** (1909).

2) Cybulski u. Zanietowski, Pflügers Arch. **56,** 45 (1894).

3) Hermann, Pflügers Arch. **111,** 537 (1906) und **127,** 172 (1909).

4) Lapicque, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62,** 615 und **63,** 37 (1907); Journ. de physiol. et pathol. **9,** 565 und 620 (1907).

5) Hermann, Pflügers Arch. **127,** 172 (1909).

6) Gildemeister, Pflügers Arch. **131,** 199 (1910); Zeitschr. f. Biol. **62,** 358 (1913).

hier für das Zustandekommen der Erregung durch den elektrischen Strom eine einheitliche Erklärung gegeben ist, welche durch ihre großartige Einfachheit und durch die Anschaulichkeit ihrer physikalischen Voraussetzungen bestechend wirkt, und deren exakte Formulierung in einer in der Physiologie wenig gewohnten Weise für eine erhebliche Zahl sehr verschiedenartiger Beobachtungen das Ergebnis einigermaßen vorauszusagen gestattet.

Immerhin sind die Annahmen, unter denen Nernst die physiologischen Erregungsprozesse betrachtet, für einen physiologischen Vorgang allzu einfache, und deshalb sind seine Gleichungen eben doch nur Näherungsformeln, deren Geltungsbereich begrenzt ist; will man über diese Grenzen hinaus den Vorgang „erklären", so bedarf es einer Reihe von Hilfsannahmen, wie z. B. der der Akkommodation. Vor allem ist die Unveränderlichkeit der Grenzen der zwei Phasen, an die die erregende Polarisation verlegt wird, eine unwahrscheinliche Fiktion; schon die naheliegende Frage nach den Prozessen, welche als Teilvorgänge der Erregung der Grenzpolarisation nachfolgen müssen, enthält die Forderung eines Mitreagierens der zweiten Phase, und durch deren Struktur wurden auch Annahmen über die Art dieses Mitreagierens nahegelegt. Die zweiten Phasen in den Geweben sind ja sicher nicht bloß zweite Lösungsmittel, wie im Modell von Nernst und Riesenfeld, sondern — nach vielen früher mitgeteilten Erfahrungen — aus verschiedenen Stoffen kompliziert zusammengefügte, wasserdurchtränkte Kolloidmembranen von großer Veränderlichkeit, besonders von großer Empfindlichkeit gegen Ionen. Deshalb trägt den Anforderungen der Physiologie wohl besser Rechnung das Polarisationsmodell von Bethe und Toropoff (S. 728); hier handelt es sich ja um Kolloiddiaphragmen, deren Eigenschaften sich sofort mit dem Eintritt einer Ionenkonzentrationsänderung ebenfalls ändern müssen. Zu den Ionen, an denen die Grenzen der Diaphragmen reicher oder ärmer werden, gehören aber auf alle Fälle die Ionen des Wassers, und Bethe[1]) hat mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß diesen eine besonders große Aktivität, vor allem Kolloidaktivität zukommt, und daß Säuren und Basen insbesondere auch auf alle Arten Protoplasma eine starke Wirkung ausüben. Deshalb hält er sein Polarisationsmodell auch für besonders geeignet als Grundlage für physikalisch-chemische Betrachtungen über den Erregungsvorgang und vertritt die Ansicht, daß vor allem in Änderungen der H- und OH-Konzentrationen die Ursache der elek-

[1]) Bethe, Pflügers Arch. **163**, 147 (1916); **183**, 289 (1920).

trischen Erregung zu suchen ist. Eine mathematische Formulierung erlauben die Vorgänge bei der elektrischen Durchströmung dieser Kolloidmembranen wegen ihrer Kompliziertheit allerdings noch nicht.

Die Akkommodation als Kolloidvorgang. Unter diesem Gesichtspunkt des Mitreagierens der Membrankolloide bei der Polarisation der Gewebsmembranen kann man nun vielleicht auch dem Nernstschen Begriffe der Akkommodation einen anschaulichen Inhalt geben. Nernst hat zwar als Grundlage der Akkommodation die Hypothese einer chemischen Reaktion von relativ kleiner Geschwindigkeit, die durch die Polarisation innerhalb der Membran ausgelöst wird, eingeführt, man kann sich aber davon auch folgendes Bild machen[1]): wir haben früher (S. 239 und 285) gesehen, daß eine und dieselbe Elektrolytmenge ganz verschiedenen Fällungswert hat, je nachdem ob man sie auf einmal in ein bestimmtes Quantum Kolloidlösung hineingibt oder langsam in kleinen Portionen; in letzterem Fall, wenn man — um gleich den entscheidenden Ausdruck zu gebrauchen — den Elektrolyten „einschleichen" läßt, fällt er das Kolloid weniger oder nicht aus, das Kolloid „akkommodiert" sich an die Elektrolyt-Konzentrationssteigerung. Ähnliches wird für Kolloidmembranen gelten und könnte die Erscheinungen der Akkommodation erklären.

Für diese Hypothese kann man folgendes anführen: Keith Lucas[2]) hat gefunden, daß ein Froschmuskel, welcher durch Stromstöße erregt wird, je nach bestimmten Umständen dem Nernstschen Gesetz sehr verschieden gut folgt, d. h., daß man in einem Fall bis zu relativ langen Stromdauern einen um so schwächeren Strom als Reiz verwenden kann, je länger die Stromdauer, in einem andern Fall schon nach viel kürzerer Durchströmungszeit beim Minimum der zur Erregung nötigen Stromstärke angelangt ist. So entspricht z. B. das Verhalten des Muskels unter I in der folgenden Tabelle viel besser der Nernstschen Theorie, als das Verhalten des Muskels unter III:

t	I (i nach 15′)	II (i nach 80′)	III (i nach 270′)
0·0155	310	420	420
0·032	225	322	340
0·050	200	305	330
0·080	175	297	330
0·121	160	290	330
∞	120	290	330

[1]) Höber, Zeitschr. f. Elektrochem. **15**, 516 (1909); siehe auch Höber u. Gordon, Hofmeisters Beitr. **5**, 432 (1904).

[2]) K. Lucas, Journ. of. physiol. **37**, 459 (1908).

Daß der Muskel hier so verschieden reagierte, wurde von K. Lucas willkürlich dadurch bewirkt, daß er den Muskel mehr oder weniger lange der Wirkung einer *Ca*-haltigen physiologischen Kochsalzlösung aussetzte. Das Verhalten unter I entspricht einer nur 15′ währenden Einwirkung der *Ca*-haltigen Lösung, das unter II einer Einwirkung von 80′ auf den gleichen Muskel und das unter III einer Einwirkung von 270′. Im Sinne der früheren Ausführungen (S. 739 bis 740) zeigt also der Muskel bei I die schwächste, bei III die stärkste Akkommodation, bei I ist der Muskel mehr einem glatten Muskel vergleichbar, in den man einen Strom nur schwer einschleichen lassen kann, bei III ist er eher einem Nerven vergleichbar, bei dem das Einschleichen leichter gelingt, weil er — eben infolge der raschen Akkommodation — gegen Konzentrationssteigerungen relativ unempfindlich ist. — Die Versuche von Keith Lucas wurden von E. Kahn[1]) mit einer anderen Methodik bestätigt. Kahn untersuchte, ähnlich wie Lucas, wie ein Muskel sich bei der Reizung verhält, wenn er einmal eine Zeit lang in einer kalkarmen, ein anderes Mal in einer kalkreichen Kochsalzlösung gelegen hatte. Als Reiz diente die Schließung eines Stromes, bei dem die Steilheit des Stromanstiegs durch Einschaltung von Selbstinduktion variiert werden konnte; man konnte auf die Weise also den Strom mehr oder weniger einschleichen lassen. Es wurde nun untersucht, wie flach in jedem Fall der Strom ansteigen darf, damit er eben noch gerade so stark reizt, wie nach Ausschaltung der Selbstinduktion der plötzlich ansteigende Strom. Es zeigte sich, daß der kalkarme Muskel eine erheblich stärkere Abflachung der Stromanstiegkurve verträgt, als der kalkreiche Muskel, so wie es etwa die Abb. 102 ausdrückt; diese besagt, daß ein Normalmuskel noch eben gerade so gut auf den abgerundeten Strom *AD* anspricht, wie auf den rektangulären Strom *ABF*; dem Verhalten des kalkreichen Muskels entspricht dann die Kurve *AC*, dem des kalkarmen die Kurve *AE*; der kalkreiche Muskel hat rasche Akkommodation, also gelingt bei ihm das Einschleichen relativ leicht,

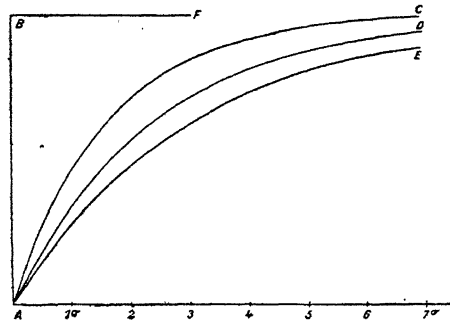



Abb. 102.

[1]) E. Kahn (unter Gildemeister), Pflügers Arch. **143**, 428 (1911).

er ist gegen Konzentrationsänderungen relativ empfindlich; umgekehrt verhält sich der kalkarme Muskel. Daß gerade die *Ca*-Ionen hier sich wirksam zeigen, ist mit der Kolloidhypothese der Akkommodation in bester Übereinstimmung; denn nach unseren früheren Erfahrungen (S. 676 ff.) darf man sich ja vorstellen, daß das *Ca* die Membrankolloide stabilisiert, ihnen also das Vermögen erteilt, eher als sonst in dem Zustand, den sie gerade einnehmen, zu verharren und sich weniger leicht einer Zustandsänderung unterwerfen zu lassen. Je prompter eine Kolloidmembran aber jeder kleinen Konzentrationsänderung an ihrer Oberfläche mit einer Zustandsänderung ihrerseits folgt, je mehr sie also den Gleichungen der Grenzpolarisation entsprechen würde, um so weniger zeigt sie Akkommodationsvermögen im Nernstschen Sinne, um so weniger Hysteresis im kolloidchemischen Sinne (S. 285) oder um so weniger Stabilität nach dem hier gebrauchten Ausdruck.

Ähnlich wie *Ca* wirken anscheinend die Narkotika. M. Fraenkel[1]) beobachtete nämlich, daß bei unvollständiger Narkose, z. B. mit Propylalkohol, die Reizung von Muskeln mit Schließungsinduktionsschlägen unwirksam wird, wenn die Muskeln auf Öffnungsschläge noch ganz gut ansprechen, und bezieht dies wohl mit Recht auf den langsamen Stromanstieg der Schließungsschläge, zumal da sich ergab, daß Erhöhung des *Ca*-Gehalts den gleichen Effekt hervorruft. Die Auffassung der Narkose als Stabilisierung der aus Kolloiden bestehenden Plasmahaut, zu der wir so geführt werden, stimmt zudem gut mit den früher (S. 567 ff.) entwickelten Vorstellungen von der physikalisch-chemischen Natur der Narkose überein.

Ob diese Überlegungen richtig sind oder nicht, das wird wahrscheinlich leicht durch Experimente zu entscheiden sein, in denen man die Erregbarkeit von Objekten untersucht, welche mit den verschiedensten Neutralsalzlösungen vorbehandelt sind[2]).

Kolloidzustandsänderungen durch Wechselstrom. Es ist aber auch der Versuch gemacht worden, die Kolloidzustandsänderungen der Membranen, welche bei elektrischer Durchströmung durch Ionenkonzentrationsänderung zustande kommen können, direkt nachzuweisen und in ihrer Größe zu der Art der Durchströmung in Beziehung zu setzen.

---

[1]) M. Fraenkel (unter Bethe), Pflügers Arch. **194**, 20 (1921).

[2]) Zu den Kolloidzustandsänderungen bei der Erregung siehe auch: Reiss, Zeitschr. f. Biol. **66**, 359 (1916) und Adrian, Journ. of physiol. **54**, 1 (1920).

Wilke und Meyerhof[1]) stellten bei ihren vorher (S. 734) erwähnten Modellstudien zur Nernstschen Theorie auch folgende Versuche an: zu einer Eiweißlösung wird so viel $CuSO_4$ hinzugefügt, als gerade noch keine Fällung erzeugt; in dieser Lösung wird ein Cu-Faden als Elektrode ausgespannt, annähernd sinusförmiger Wechselstrom verschiedener Frequenz und Stärke hindurchgeschickt und unter dem Mikroskop beobachtet, wann durch Konzentrationssteigerung an der Elektrode Eiweißfällung eintritt. Das Nernstsche Gesetz $i = k\sqrt{m}$ zeigte sich erfüllt, wie z. B. folgende Tabelle zeigt:

m	i	$i/\sqrt{m} \cdot 10^{-3}$
37·7	0·0225	3·66
50·0	0·023	3·25
870	0·101	3·40
688	0·094	3·58

Ferner wurden Versuche der Art angestellt, daß Wechselstrom durch eine Membran aus Fischblase oder Goldschlägerhäutchen hindurchgeschickt wurde, welche eine Lösung von $MgCl_2 + CaCl_2 + HCl +$ Eiweiß von der gleichen Elektrolytlösung, aber ohne Eiweißzusatz trennte. Je nach Stärke und Frequenz des Stromes kommt es dann auch an solcher tierischen Membran zur Eiweißausscheidung, und wiederum entsprechen die Ergebnisse den Bedingungen des Quadratwurzelgesetzes, wie folgende Werte zeigen:

m	i	$i/\sqrt{m} \cdot 10^{-3}$
930	0·055	1·80
636	0·044	1·74
340	0·031	1·68
95	0·0175	1·80
91	0·0165	1·73

Diese Versuche am Modell[2]) sind also wohl geeignet, der Vorstellung Vorschub zu leisten, daß auch die Membranpolarisation bei der Erregung primär einen Kolloidvorgang auslöst; im speziellen wird man dann auch damit rechnen können, daß die Folge der Konzentrationsänderung nicht, oder nicht bloß, wie in den Versuchen von Wilke und Meyerhof, eine Ausscheidung von gelösten Kolloiden ist, sondern eine Veränderung der in der Membran und als Membran fixierten Kolloide.

---

[1]) Wilke u. Meyerhof, Pflügers Arch. **137**, 1 (1910).

[2]) Siehe auch Lapicque, Compt. rend. de la Soc. de Biol., Juli 1907.

Zu Gunsten der Anschauung, daß die Erregung mit einer Kolloidzustandsänderung einhergeht, sind ja übrigens hier schon mehrfach Gründe angeführt worden. Wir gingen dabei vor allem von der funktionellen Permeabilitätssteigerung aus, also von der Beobachtung, daß Erregung und Permeabilitätssteigerung Hand in Hand gehen (S. 534 ff.), und stellten fest, daß die letztere auch künstlich durch Beeinflussung der Plasmahautkolloide herbeizuführen ist, und daß es dabei zugleich zu elektrischen Erscheinungen kommt, welche an die die Erregung begleitenden Aktionsströme erinnern (S. 568 ff., S. 638 ff., S. 715 ff.). Es wurde deshalb angenommen, daß sich bei der Erregung im Innern des erregten Organs ein elektrolytischer Prozeß abspielt, welcher eine Auflockerung der kolloidalen Plasmamembran bewirkt, gerade so wie nach den eben entwickelten Vorstellungen bei der elektrischen Reizung durch die Ionenkonzentrationsänderung eine entsprechende Kolloidzustandsänderung herbeigeführt werden kann. Wir wollen auf diese Permeabilitätssteigerung während der Funktion, d. h. im Erregungszustand noch etwas näher eingehen, indem wir sie vor allem im Zusammenhang mit den Änderungen der Polarisierbarkeit der Zellen und Membranen betrachten.

Erregung und Permeabilität. Wenn man durch einen Nerven einen galvanischen Strom hindurchleitet, so kommt es bekanntlich zu einer Reihe von Änderungen seiner Eigenschaften, die von du Bois-Reymond in dem Begriff des Elektrotonus zusammengefaßt sind. Zu diesen Veränderungen gehört in erster Linie die Veränderung der Erregbarkeit, die gewöhnlich in einer Steigerung an der Kathode, einer Herabsetzung an der Anode besteht. Aber es gibt Abweichungen von diesem Grundtypus, die besonders die Kathode betreffen; nämlich wenn man einen besonders starken Strom anwendet oder einen mittleren Strom besonders lange wirken läßt, dann tritt an die Stelle der kathodischen Erregbarkeitssteigerung eine Herabsetzung, die sog. depressive Kathodenwirkung von Werigo. Diese kann auf die unmittelbare Umgebung der Kathode beschränkt sein, während eine Strecke weiter entfernt die typische Steigerung vorhanden ist. Herabsetzung und Steigerung gehen also an der Kathode fließend ineinander über; deshalb ist anzunehmen, daß sie beide Folgen ein und desselben in der Quantität verschiedenen Prozesses sind. Daß dieser in der Polarisation an der Phasengrenze des Nerven, also wohl an der Fibrillenoberfläche zu erblicken ist, ist seit Matteucci öfter angenommen, besonders ausführlich vom modernen Membranstandpunkt aus aber von Ebbecke[1]) auseinandergesetzt worden.

[1]) Siehe besonders: Ebbecke, Pflügers Arch. **195**, 555 (1922); ferner Pflügers

Hiernach kommt die anodische Erregbarkeitsverminderung dadurch zustande, daß die anodische Polarisation eine Verdichtung der Membranen herbeiführt, welche die zur Erregung dazugehörige Membranauflockerung bzw. Permeabilitätssteigerung erschwert, so daß größere Reizstärken nötig sind als sonst, um die notwendige Permeabilitätssteigerung herbeizuführen. Umgekehrt beruht die kathodische Erregbarkeitserhöhung darauf, daß die kathodische Polarisation eine Auflockerung erzeugt, die eine größere Labilität, ein leichteres Ansprechen auf einen Reiz bedingt, so daß die die Erregung begleitende weitere Permeabilitätssteigerung leichter zustande kommt; wenn aber die Auflockerung durch einen starken Strom ein gewisses Maß überschreitet, dann kann durch einen Reiz die Permeabilität nicht noch mehr zunehmen, eine Erregung ist also nicht mehr möglich; dies entspricht der depressiven Kathodenwirkung.

Zu Gunsten dieser Deutung des Elektrotonus führt Ebbecke noch mancherlei Erscheinungen an, vor allem die elektrotonischen Ströme, die schon von Hermann und Boruttau als Polarisationseffekte angesehen wurden. Es ist bekannt, daß der anelektrotonische Effekt gewöhnlich stärker ist als der katelektrotonische, d. h. daß der anelektrotonische Strom an Ausbreitung und Intensität über den katelektrotonischen überwiegt. Nach Ebbecke liegt dies daran, daß die Polarisierbarkeit an der Anode infolge der stärkeren Membranverdichtung größer ist als an der Kathode. Daher nimmt auch mit der Dauer der galvanischen Durchströmung der Anelektrotonus noch mehr zu, der Katelektrotonus ab; denn einerseits wächst die Verdichtung, andrerseits die Auflockerung mit der Zeit. Tötet man den Nerven an einem Ende ab, legt nun die eine Elektrode für die galvanische Durchströmung an das tote, die andere an das lebende Gewebe und bestimmt den Ohmschen Widerstand, so findet man, daß der Widerstand wächst, wenn die Anode, und kleiner wird, wenn die Kathode am lebenden Ende gelegen ist; dies beruht darauf, daß das tote Gewebe nicht mehr polarisierbar ist, daß am lebenden Gewebe aber die Anode den Widerstand durch Verdichtung erhöht, die Kathode durch Auflockerung vermindert.

Es sind, wie Ebbecke gezeigt hat, auch noch zahlreiche weitere Erregungserscheinungen, namentlich die Folgen der Vorbehandlung mit kürzer oder länger dauernden, mit schwächeren oder stärkeren Reizen vom Standpunkt der Membranpolarisation aus zu deuten. Hier sei nur noch die folgende Beobachtung am Nerven angeführt: nach E. D. Adrian

Arch. **190**, 250 (1921); **195**, 300 (1922); **195**, 324 (1922); **197**, 482 (1923); Laugier, Thèses présentées à la Faculté des Sciences de Paris 1921; Gildemeister, Pflügers Arch. **195**, 112 (1922).

und Keith Lucas[1]) bewirkt ein einzelner Induktionsschlag, daß der Erregung erst ein kurzdauerndes Refraktärstadium nachfolgt, dem sich ein ebenfalls kurzes Stadium der Übererregbarkeit anschließt, welches dann zum Ausgangszustand überleitet. Nach Ebbecke ist dies entsprechend dem vorher Gesagten so aufzufassen, daß das Refraktärstadium einen hohen Grad von Auflockerung bedeutet, in dem eine weitere Auflockerung und dadurch Erregung nicht mehr möglich ist, daß bei der Rückkehr zur Ruhe dann aber ein Auflockerungsgrad passiert wird, in dem die Membransubstanz labiler ist als in der Ruhe und deshalb leichter anspricht.

Es ist nun noch wichtig zu zeigen, daß die polarisatorische Konsistenz- und damit Permeabilitätsänderung der Membran durch den von außen angelegten Strom nicht bloß ein bildlicher Ausdruck, sondern eine Realität ist. Schon früher (S. 541) wurden Versuche von Herrmann Weiss[2]) zitiert, nach denen die Durchleitung eines unterschwelligen galvanischen Stroms abwechselnd in der einen und der anderen Richtung durch einen Froschmuskel eine Permeabilitätssteigerung bewirkt, die sich in Abgabe von Phosphorsäure und Beschleunigung des Eintritts einer K-Lähmung äußert. Beweisender sind folgende Versuche: Ebbecke und Hecht[3]) schickten durch den frischen Stengel grüner Pflanzen Wechselstrom oder auch Gleichstrom hindurch, dessen Richtung alle 5—10″ geändert wurde, und erhielten auf die Weise erstens eine starke, aber reversible Abnahme des Ohmschen Widerstandes, zweitens eine reversible Turgorsenkung, die sich sehr auffällig in einem vorübergehenden Welken des Stengels (siehe dazu S. 391) äußerte. Beides ist aber Symptom einer Zunahme der Protoplastenpermeabilität. Diese Permeabilitätssteigerung infolge elektrischer Durchströmung wird noch unmittelbarer durch Versuche von Garcia Banus[4]) bewiesen. Dieser schickte Wechselstrom oder interrupten Gleichstrom durch Spirogyren, welche in der wäßrigen Lösung eines leicht diffundierenden Sulfosäurefarbstoffes flottieren. Während die Spirogyrazellen sonst tagelang in der Farblösung verweilen können, ohne sich anzufärben (S. 522), nehmen sie nun bei der elektrischen Durchströmung reichlich Farbstoff (Säurefuchsin, Cyanol) in sich auf, der freilich wieder mehr oder weniger

---

1) E. D. Adrian und Keith Lucas, Journ. of physiol. **44**, 68 (1912); siehe auch Adrian, ebenda **54**, 1 (1920).

2) H. Weiß (unter Embden), Pflügers Arch. **194**, 152 (1922).

3) Ebbecke und Hecht, ebenda **199**, 88 (1923).

4) Höber und Garcia Banus, ebenda 200 (1923); Garcia Banus, ebenda **202**, 184 (1924).

rasch hinausdiffundieren kann, falls man die Algenfäden in Wasser überträgt. Läßt man sie aber nach der Durchströmung erst noch eine Weile in der Farblösung liegen und bringt sie erst dann in Wasser, so ist nun der eingedrungene Farbstoff im Zellinnern gefangen. Die Zellen sehen vollkommen normal aus, ihre Saftvakuole ist aber intensiv rot oder blau gefärbt. Die während der Durchströmung durchlässig gewordene Plasmahaut hat also nachträglich ihre ursprüngliche Impermeabilität für die Säurefarbstoffe zurückgewonnen. Ebenso läßt sich nach Gracia Banus durch elektrische Durchströmung in der einen und in der andern Richtung die Permeabilität von Pflanzenzellen für Kaliumnitrat in reversibler Weise steigern und nach Niina[1]) die Permeabilität der überlebenden Haut vom Frosch für Farbstoffe, Traubenzucker und Salze.

Elftes Kapitel.

Resorption, Lymphbildung und Sekretion.

An der Oberfläche des Intestinaltraktes beginnend, durchzieht das höher organisierte Tier ein Strom von Lösung. Sein Weg führt zunächst durch die Wandungen des Intestinaltraktes hindurch, danach gelangt er in die Lymph- und Blutbahn, passiert sodann entweder verschiedene Organe des Körpers, um abermals in die Lymph- und Blutbahn zurückzukehren, oder geht von hier aus direkt in die Drüsen über und mündet schließlich in deren Ausführungsgänge.

Den Antrieb zu seiner Bewegung erhält dieser Strom in erster Linie durch spezielle Vorrichtungen, welche auf die einzelnen Abschnitte seiner Bahn verteilt sind. Dazu kommt aber noch eine bedeutungsvolle allgemeine Ursache der Bewegung, welche auf folgendem beruht: auf dem Wege durch die Gewebe erfährt die Zusammensetzung des Stromes fortwährend Abänderungen, indem die Zellen der einzelnen Organe je nach der besonderen Natur ihres Stoffwechsels dem Strom bestimmte Stoffe entnehmen und andere an sie abgeben; dadurch werden fortwährend in der Kontinuität des Stromes örtliche Konzentrationsdifferenzen geschaffen, und diese können Bewegungen verursachen, welche teils in osmotischen Strömungen des Lösungsmittels, teils in Diffusionen der gelösten Stoffe bestehen. Was von den letzteren zwei mehr in den Vordergrund tritt, muß von der Per-

---

[1]) Nach noch nicht veröffentlichten Versuchen.

meabilität der Gewebe abhängen, welche etwa Intestinalinhalt und Blut oder Blut und Lymphe trennen, gerade so wie es von der Permeabilität einer zwischen das Protoplasma und eine Lösung eingeschalteten Plasmahaut abhängt, ob aus der Zelle ein osmotischer Strom von Wasser austritt, oder ein Diffusionsstrom von gelöster Substanz in sie eintritt.

Es wird nun die Hauptaufgabe des folgenden Abschnittes sein, die allgemeinen Ursachen der Strömung, die den Körper durchsetzt, d. h. also osmotische und Diffusionskräfte, von den speziellen Ursachen, den lokal differenzierten Triebkräften, zu trennen, um auf die Weise zu einem tieferen Einblick in die der Aufnahme und der Abgabe von Substanzen beim höheren Organismus zugrunde liegenden Vorrichtungen zu gelangen [1]).

Resorption im Darm; die spezifische Triebkraft der Darmwand. Ich beginne mit demjenigen Abschnitt der Strömung, welcher von der Oberfläche des Intestinaltraktes bis zur Blut- und Lymphbahn reicht. Der Strömungsvorgang führt hier den Namen der Resorption. Wir wollen die Resorption speziell an der Stelle eingehender untersuchen, an der sie besonders charakteristisch verläuft, nämlich an dem Hauptresorptionsorgan, dem Dünndarm.

Zunächst seien die Beweise dafür gegeben, daß die Dünndarmwand der Sitz einer speziellen Triebkraft ist, welche die Strömung vom Darmlumen her durch die Wand hindurch etabliert. Wenn man [2]) ein Stück Dünndarmwand, welches eben einem auf dem Höhepunkt der Verdauungstätigkeit getöteten Kaninchen entnommen ist, als Diaphragma in einem mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Gefäß ausspannt, derart, daß dadurch zwei völlig voneinander getrennte, mit der gleichen Lösung erfüllte Räume gebildet werden, so kann man beobachten, daß eine Zeit lang Lösung von derjenigen Hälfte des Gefäßes, welcher die Schleimhautfläche zugekehrt ist, durch die Darmwand hindurch nach der anderen, an die Serosafläche angrenzenden Hälfte übertritt. Die Bewegung erlischt nach einiger Zeit; denn sie ist an das Überleben der Darmwand gebunden. Um einen osmotischen Vorgang kann es sich hier nicht handeln; denn beiderseits vom Diaphragma befindet sich ja genau die gleiche Lösung; vielmehr kann die Erklärung gar keine andere sein, als daß das Diaphragma von sich aus irgendwie die Kochsalzlösung durch sich hindurchtreibt.

---

[1]) Eine ausführlichere Behandlung dieses Themas siehe in v. Koranyi und Richters Handbuch „Physikalische Chemie und Medizin“: Höber, Die physikalische Chemie in der Physiologie der Resorption, der Lymphbildung und der Sekretion. 1907.

[2]) Reid, British medical Journal 1892 und Journ. of physiol. **26**, 436 (1901).

Diese Arbeitsleistung erfordert natürlich den Aufwand von Energie in irgendeiner Form, und man wird sich fragen, um was es sich dabei handelt. Jedenfalls ist von Brodie und Vogt[1]) eine sehr erhebliche Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureproduktion des Darms auch bei der Resorption von solchen Flüssigkeiten konstatiert worden, welche im Darm keine chemische Veränderung erfahren, nämlich von Salzlösungen verschiedener Art und verschiedener Konzentration. Chemische Energie wird also für die Resorptionsarbeit verbraucht.

Als spezielle, Energie umwandelnde Maschinen sind schon vor mehr als 50 Jahren von E. Brücke[2]) die Darmzotten angegeben worden. Diese sollten als Transportmechanismus fungieren, indem sie bei ihren Bewegungen als Saug- und Druckpumpe wirken, durch die der in Lösung befindliche Darminhalt in die Lymphbahnen des Darms gepreßt wird. Aber diese Anschauung kam wieder in Mißkredit, hauptsächlich dadurch, daß man im Ductus thoracicus von dem im Darme Resorbierten eigentlich nur das Fett nachweisen konnte, aber nicht die Eiweißkörper und Kohlehydrate. Daraus wurde dann der Schluß gezogen, daß allein das Fett durch die Lymphbahnen, Kohlehydrate und Eiweißkörper jedoch durch die Blutgefäße resorbiert werden; wenn das aber wirklich der Fall ist, dann kann ja auch nicht die „Zottenpumpe", welche nach Brückes Theorie allen resorbierbaren Darminhalt in das zentrale Chylusgefäß der Zotte treiben soll, als Resorptionsapparat fungieren. Nun hat indessen Friedenthal[3]) mit vollem Recht gegen diese Schlußweise eingewendet, daß, wenn im Ductus thoracicus von resorbierten Eiweißkörpern und Kohlehydraten nichts nachzuweisen ist, damit noch nicht gesagt sei, daß in den weit entfernten Anfängen der Chylusgefäße des Darmes die Lymphe gerade so zusammengesetzt ist. Denn auf dem weiten Wege vom Darmgewebe bis zur Mündung des Ductus können die Eiweißkörper adsorbiert oder verändert und die Kohlehydrate längst die Lymphgefäße durch deren durchlässige Wandungen (siehe S. 777ff.) verlassen haben, oder osmotische Strömungen können die Konzentrationsdifferenzen mit der Umgebung, welche ursprünglich nach reichlicher Resorption wohl bestanden, ausgeglichen haben; es könnten also auch ganz gut alle drei Gruppen von Nahrungsstoffen zu Anfang in größeren Mengen und Konzentrationen in den Chylusgefäßen des Darms enthalten gewesen sein, und zurückgeblieben wäre schließlich

[1]) Brodie und Vogt, Journ. of physiol. **40**, 135 (1910).

[2]) Brücke, Sitzungsber. d. Wien. Akad. **6**, 214 (1851). Siehe auch: Graf Spee, Arch. f. Anat. 1885, 159; Hambleton, Amer. Journ. of physiol. **34**, 446 (1914).

[3]) Friedenthal, Arch. f. Physiol. 1900, 252ff.

eventuell in der ursprünglichen Verteilung allein das Fett, weil es die einzige ungelöste, sicher indiffusible und sicher osmotisch unwirksame Substanz ist.

Es erscheint also zunächst nicht berechtigt, dem Zottenmechanismus die Bedeutung eines Resorptionsmechanismus abzustreiten. Freilich hat Reid[1]) gezeigt, daß die Resorption aus einer Dünndarmschlinge gar keine Verzögerung dadurch erleidet, daß man ihre sämtlichen mesenterialen Lymphgefäße abbindet. Aber selbst darin kann ich noch keine vollgültige Widerlegung der Brückeschen Theorie erblicken; denn falls diese nichts weiter behauptet, als daß die Zotten den gelösten Darminhalt in das zentrale Chylusgefäß befördern, so bleibt im übrigen ganz unbenommen, anzunehmen, daß der weitere Weg sowohl in die Lymphgefäße, wie auch in die Blutgefäße führen kann.

In einem einzigen, bisher untersuchten Fall kommt allerdings die Zottenpumpe ganz sicher nicht in Frage. O. Cohnheim[2]) stellte nämlich fest, daß, wenn man den aus dem Körper herausgelösten Darm einer Holothurie mit Meerwasser füllt und dann in Meerwasser hineinhängt, sein Inhalt im Verlauf von mehreren Stunden sich vermindert oder ganz und gar verschwindet. Wiederum wird also eine Salzlösung, ohne daß eine osmotische Triebkraft dabei beteiligt ist, resorbiert, und die Vitalität des Prozesses äußert sich darin, daß er durch den Zusatz von Chloroform oder Fluornatrium zum Meerwasser alsbald zum Stillstand gebracht wird. Da nun aber im Darm der Holothurien Zotten nicht vorkommen, so kann auch Brückes Theorie für die Erklärung der Resorption nicht in Frage kommen. Es ist möglich, daß die spezifische, der Resorption dienende Triebkraft hier in den Epithelien zu suchen ist, in welche man vielleicht auch bei den übrigen Tieren die nachgewiesene, aber nicht sicher lokalisierte Triebkraft zu verlegen haben wird; man wird bei der Erklärung von Cohnheims Versuch aber auch noch die Wirksamkeit der in der Wand des Darmrohrs der Holothurien enthaltenen Muskulatur[3]) mit in Rechnung ziehen müssen, solange nicht nachgewiesen ist, daß auch der aufgeschnittene Holothuriendarm, so wie in dem von Reid beschriebenen Versuch der Kaninchendarm, als Diaphragma das Meerwasser durch sich hindurchtreibt.

Nach all dem kann also an der Existenz einer spezifischen Triebkraft in der Darmwand nicht mehr gezweifelt werden; nur über ihren Sitz kann man noch streiten. Durch welchen Mechanismus etwa die

[1]) Reid, Philosophical Transact. of the Royal Soc. Ser. B **192**, 231 (1900).
[2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol Chemie **33**, 9 (1901).
[3]) Frenzel, du Bois-Reymonds Arch. 1882, 81.

Epithelien den Resorptionsstrom treiben könnten, wurde S. 720 kurz berührt.

Diffusion und Osmose bei der Resorption. Wenn man sich nun von der Beteiligung der allgemeinen Bewegungsursachen, der Diffusions- und der osmotischen Kräfte überzeugen will, so muß man vor allem im Auge behalten, daß diese nicht für sich allein, sondern mit der eben nachgewiesenen spezifischen Triebkraft zusammen operieren. Nur wenn man das nicht beachtet, erscheint der Resorptionsvorgang völlig rätselhaft. Als Beispiel diene folgender Versuch von Heidenhain[1]), welcher an einer an ihren Enden abgebundenen, durchs Mesenterium normal mit Blut versorgten Dünndarmschlinge eines Hundes ausgeführt ist:

In die Schlinge eingeführt			Resorptionsdauer	Entleert		
ccm	% *NaCl*	Gesamtmenge *NaCl*		ccm	% *NaCl*	Gesamtmenge *NaCl*
120	0·3	0·36	15′	18	0·60	**0·108**
120	0·5	0·6	„	35	0·66	**0·23**
117	1·0	1·17	„	75	0·90	0·67
120	1·46	1·75	„	**109**	1·20	1·31

Heidenhain entnahm diesem und ähnlichen Versuchen den Schluß, daß Diffusion und Osmose bei der Resorption keine wesentliche Rolle spielen; denn ihm erschien es damit im Widerspruch, daß aus stark hypotonischen Kochsalzlösungen (0·3—0·5 %) noch Kochsalz resorbiert wird, und daß aus einer stark hypertonischen Lösung (1·46 %) Wasser ins Gewebe übertritt. Beide Ergebnisse sowie die übrigen Daten des Protokolls werden aber sofort verständlich, wenn man bedenkt, daß neben Diffusion und Osmose auch noch die filtrierende Triebkraft sich geltend macht: Ein osmotischer Strom von Wasser vom Darmlumen ins Gewebe etabliert sich nach der Einverleibung der hypotonischen Lösungen, daher steigt deren Kochsalzgehalt; ein Diffusionsstrom von Kochsalz in der gleichen Richtung entsteht bei der hypertonischen Lösung; daher sinkt deren Kochsalzgehalt. Die hypotonischen Lösungen werden rasch resorbiert, weil sich zu der Triebkraft der osmotische Zug gesellt; die hypertonische Lösung wird sehr langsam resorbiert, aber sie wird doch resorbiert, weil die Triebkraft über die in der Richtung vom Gewebe zum Darmlumen wirkende osmotische Kraft überwiegt. Aus den hypotonischen Lösungen verschwindet trotz der andauernden Hypotonie Kochsalz, geradeso, wie auch aus einer ver-

[1]) Heidenhain, Pflügers Arch. **56**, 579 (1894).

dünnten Kochsalzlösung, die man durch ein Filter in eine konzentrierte Lösung hineinfiltriert, Kochsalz verschwindet. Und genau so ist die filtrierend wirkende Triebkraft für die Resorption von Wasser aus der andauernd hypertonischen Lösung verantwortlich zu machen. Es sind also sämtliche in der Tabelle von Heidenhain enthaltenen Werte vollkommen verständlich.

Auf dieselbe Weise kann man wohl auch eine Eigentümlichkeit des Darmes erklären, auf welche O. Cohnheim[1]) zuerst aufmerksam gemacht hat. Verhielte sich die Darmwand wie eine tote Diffusionsmembran, so würde man erwarten, daß, wenn sie Blut und beispielsweise eine Traubenzuckerlösung voneinander trennt, Traubenzucker ins Blut, und Blutbestandteile, besonders das leicht diffusible und reichlich vorhandene Kochsalz, in die Traubenzuckerlösung diffundieren werden. Tatsächlich gestalten sich die Verhältnisse in dieser Weise, wenn man Traubenzuckerlösung in die serösen Höhlen, in Bauchhöhle oder Pleuraraum, bringt[2]); nicht aber beim Dünndarm! Bringt man in diesen etwa eine hypotonische Traubenzuckerlösung, so findet man, daß das Wasser rasch, der Zucker langsamer aus ihr resorbiert wird; daher steigt der Traubenzuckergehalt im Darminhalt, und die anfänglich hypotonische Lösung wird allmählich mit dem Blut isotonisch Prüft man nun zum Schluß des Versuchs auf Kochsalz, so findet man, daß nicht mehr als 0·02—0·05 % davon vorhanden sind. Um das Charakteristische an diesem Vorgang hervorzuheben, gebe ich zum Vergleich die Resultate zweier Resorptionsversuche mit derselben reinen Traubenzuckerlösung nach O. Cohnheim, von denen der eine an der Bauchhöhle vom Kaninchen, der andere am Dünndarm vom Hund gemacht ist:

	Kaninchen. Bauchhöhle.
Zu Beginn:	50·0 ccm 3 % Traubenzucker
Nach 90 Minuten:	19·5 ccm 1 % Traubenzucker 0·55 % *NaCl*
	Hund. Dünndarm.
Zu Beginn:	44 ccm 3 % Traubenzucker
Nach 25 Minuten:	19 ccm 3·8 % Traubenzucker 0·04 % *NaCl.*

Die Unterschiede sind höchst auffallend und typisch, und man sieht, daß sie sich nicht bloß auf den Kochsalz-, sondern auch auf den Traubenzuckergehalt beziehen. Auch dieses Verhalten des Darms kann mit der Existenz der zellulären, filtrierenden Triebkraft in Zusammenhang gebracht werden (Höber): durch den Flüssigkeitsstrom,

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie **36**, 129 (1898).

[2]) Siehe dazu auch Putnam, Amer. journ. of physiol. **63**, 548 (1923).

den die filtrierende Triebkraft in der Darmwand gegen das Gewebe hin erzeugt, wird die entgegengerichtete Diffusion der Blutbestandteile, insbesondere des Kochsalzes, hintangehalten; der weitere Effekt ist, daß die osmotische Druckdifferenz zwischen der Traubenzuckerlösung und dem Blut allein durch Osmose, also durch osmotische Einengung der Traubenzuckerlöung, und nicht durch Einwanderung von Kochsalz verkleinert wird; infolgedessen steigt der Traubenzuckergehalt, statt, wie bei einer unkomplizierten Diffusion, zu sinken. Zugunsten dieser Deutung kann man anführen, daß, wenn man eine stark hypertonische Lösung dem Darme einverleibt, so daß die osmotische Triebkraft vom Gewebe zum Darmlumen die entgegengerichtete zelluläre filtrierende Triebkraft überkompensiert, so daß also Wasser vom Gewebe ins Darmlumen übertritt, nun auch mit dem Wasser Blutsalze in den Darminhalt eindringen[1]). Und ebenso treten Blutsalze dann über, wenn man die physiologische Triebkraft durch Gifte, wie Fluornatrium, Chinin oder Arsenik etwas schwächt[2]); endlich treten sie auch dann über, wenn die Triebkraft von vornherein nur spärlich entwickelt ist, wie beim Holothuriendarm[3]), welcher von 20 ccm Meerwasser, die in ihn eingefüllt werden, selbst in 20 Stunden noch nicht alles resorbiert; dieser schwache Transportstrom ist nicht imstande, Traubenzucker oder Jodnatrium, welche man durch Einspritzung in die Leibeshöhle der Holothurien zu Körperbestandteilen macht, vom Hereindiffundieren in das den Darm füllende Meerwasser zurückzuhalten[4]).

Man kann freilich der geschilderten Eigentümlichkeit der Stoffverteilung bei der Darmresorption auch noch eine andere Deutung geben. Cohnheim hat sie nämlich als ein Anzeichen dafür angesehen, daß die Darmmembran für gelöste Stoffe nur in der Richtung vom Lumen zum Gewebe durchlässig, in der entgegengesetzten Richtung dagegen undurchlässig ist[5]); auch unter dieser Bedingung müßte sich die Resorption von Wasser und Traubenzucker so gestalten, wie sie sich de facto vollzieht. Zugunsten dieser Annahme kann man anführen, daß in der Tat von Hamburger[6]) durch zahlreiche Experimente an

---

[1]) Kövesi, Zentralbl. f. Physiol. **11,** 553 (1897); Höber, Pflügers Arch. **70,** 624 (1898) und **74,** 246 (1899); Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **36,** 129 (1898).

[2]) Cohnheim, loc. cit.

[3]) Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **33,** 9 (1901).

[4]) Zur Analyse der Resorption in der Bauchhöhle siehe auch Hara, Biochem. Zeitschr. **126,** 281 (1921).

[5]) Siehe dazu Cobet, Biochem. Zeitschr. **114,** 33 (1921).

[6]) Hamburger, Biochem. Zeitschr. **11,** 443 (1908).

toten tierischen Membranen sowohl, wie an künstlichen Membranen gezeigt worden ist, daß die Durchlässigkeit von Wasser und von gelöstem Stoff in beiden Richtungen eine verschiedene sein kann, wofern die Membranen nicht homogen sind, sondern eine Struktur, eine „Außenfläche“ und eine „Innenfläche“ besitzen. Allerdings sind die bisher nachgewiesenen Differenzen in der Durchlässigkeit in den zwei Richtungen nur relativ klein. Viel ausgesprochener ist nach neueren Angaben demgegenüber die gerichtete Permeabilität bei der überlebenden Froschhaut, wie wir später (S. 773) sehen werden[1].

Einfluß der Zellipoide. Die Beteiligung der Diffusion am Resorptionsakt kommt am deutlichsten zur Geltung, wenn man die Resorption lipoidlöslicher und lipoidunlöslicher Verbindungen miteinander vergleicht. Wenn man z. B. abwechselnd gleiche Mengen miteinander isotonischer Lösungen von Kochsalz und Äthylalkohol in den Dünndarm bringt, so zeigt sich[1], daß der Äthylalkohol weit rascher resorbiert wird als das Kochsalz, und ähnliches gilt für viele andere lipoidlösliche Stoffe gegenüber lipoidunlöslichen (siehe auch S. 476). Ich gebe als Beispiel folgendes Versuchsprotokoll aus einer Versuchsserie von Katzenellenbogen[2]:

Eingeführt in den Darm			Resorptionsdauer	Entleert		
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ	% *NaCl*
Mannit + 0·4 % *NaCl*	30	0·707	15′	19·0	0·687	0·361
Erythrit + 0·4 % *NaCl*	30	0·722	15′	17·5	0·668	0·402
Glyzerin + 0·4 % *NaCl*	30	0·731	15′	13·0	0·649	0·516
Erythrit + 0·4 % *NaCl*	30	0·722	15′	17·0	0·698?	0·405
Mannit + 0·4 % *NaCl*	30	0·707	15′	24·0	0·678	0·343
Erythrit + 0·4 % *NaCl*	30	0·722	15′	17·5	0·657	0·413
Mannit + 0·4 % *NaCl*	30	0·707	15′	24·0	0·679	0·333

Es sind die Resorptionsgeschwindigkeiten dreier verschiedenwertiger Alkohole miteinander verglichen. Nach Overton (S. 420 und 494) sinkt deren Lipoidlöslichkeit (bzw. Oberflächenaktivität) mit der Zunahme der Zahl alkoholischer Hydroxylgruppen; Glyzerin ist von den dreien also am meisten lipoidlöslich, Mannit lipoidunlöslich. Das Protokoll ergibt nun erstens, daß die Volumabnahme der Lösungen in der Reihenfolge der Lipoidlöslichkeit anwächst, zweitens zeigen die Werte für die Gefrierpunktserniedrigungen Δ, daß von den sämtlich hypertonischen Lösungen die Glyzerinlösung während der Resorption am schnellsten der

[1]) Höber, Pflügers Arch. **74**, 246 (1899).
[2]) Katzenellenbogen (unter Höber), Pflügers Arch. **114**, 522 (1906).

Isotonie mit dem Blut (Δ etwa 0·6°) zustrebt; die Kolonne, welche die *NaCl*-Prozente angibt, belehrt aber darüber, daß diese Verschiedenheit in der Geschwindigkeit der Annäherung an die Isotonie auf Rechnung der verschieden raschen Resorption der Alkohole zu setzen ist; die Glyzerinlösung, welche nach der Resorption den kleinsten osmotischen Druck hat, hat zugleich sogar den größten Kochsalzgehalt; um so mehr folgt, daß das Glyzerin also am schnellsten resorbiert ist. Auf die Verschiedenheit der resultierenden *NaCl*-Gehalte komme ich später (S. 768) noch einmal zurück. Die Hauptsache ist das sichere Ergebnis, daß in diesem Versuch die Resorptionsgeschwindigkeit der Lipoidlöslichkeit parallel läuft. Zu dem gleichen Resultat führen auch andere Versuche[1]. Nur stark lipoidlösliche Verbindungen bilden eine Ausnahme, ihre Resorptionsgeschwindigkeit ist geringer, als man erwarten sollte. Begreiflicherweise; denn wir sahen ja früher, daß, je lipoidlöslicher eine Substanz ist, um so größer ist ihre narkotische Kraft (Kap. 8); diese äußert sich aber ebenfalls beim Resorptionsakt, indem dadurch offenbar die spezifische Triebkraft gelähmt wird[2].

Aus all dem folgt, daß Verteilung, Diffusion und Osmose neben der von der lebenden Darmwand entwickelten Triebkraft eine sehr wichtige Rolle spielen. Man entwirft also kein treffendes Bild der Lehre von der Resorption, wenn man diejenigen der hier vorgebrachten Tatsachen, welche die Gesetze der physikalischen Chemie deutlich widerspiegeln, außer Acht läßt und nur auf die Unterschiede zwischen den Ausgleichsvorgängen durch tote Membranen und durch die lebende Darmmembran hindurch hinweist und daraufhin den Resorptionsvorgang en bloc als Lebensvorgang stempelt[3].

Resorptionsweg lipoidlöslicher und lipoidunlöslicher Stoffe. Aus dem Parallelismus zwischen Resorptionsgeschwindigkeit und Lipoidlöslichkeit kann noch eine wichtige Konsequenz gezogen werden. Fragt man nämlich, warum eigentlich die lipoidlöslichen Verbindungen rascher resorbiert werden als die lipoidunlöslichen, so lautet natürlich die Antwort: weil sie die Plasmahaut der Zellen durchdringen, also auch durch

---

[1] Die Abnahme der Resorptionsgeschwindigkeit äquimolekularer Lösungen von Alkohol über Harnstoff und Glyzerin zu Zucker, welcher die Abnahme der relativen Lipoidlöslichkeit entspricht, zeigen auch Resorptionsversuche von M. H. Fischer an der Bauchhöhle vom Meerschweinchen (The Lancet-Clinic, Juni 1912. Siehe auch S. 476). — Siehe auch Kato, Internat. Zeitschr. zur Pathol. u. Ther. der Ernährungsstörungen **1**, 315 (1910).

[2] Siehe Katzenellenbogen, loc. cit.

[3] Siehe dazu O. Cohnheim in Nagels Handbuch der Physiologie II, 608 ff. (1907).

das Protoplasma hindurch diffundieren können, während im Vergleich damit den lipoidunlöslichen Substanzen bloß die enge Passage zwischen den Zellen hindurch offen steht. Man kommt also zu dem merkwürdigen Schluß, daß die Salze, die Zucker, die Aminosäuren als lipoidunlösliche Stoffe interzellular resorbiert werden. Dies läßt sich für einige Fälle wirklich beweisen[1].

Wenn man nämlich Salze der Farbstoffbasen, wie Methylenblau, Toluidinblau, Neutralrot, also Vitalfarben (siehe S. 516ff.) vom Darm von Froschlarven oder ausgewachsenen Fröschen resorbieren läßt, so verbreitet sich der Farbstoff über alle Bestandteile der Darmschleimhaut, aber nicht gleichmäßig; meist erscheinen Protoplasma, Kern und Interzellularsubstanz kaum gefärbt, während Granula von verschiedener Größe den Farbstoff ganz stark gestapelt halten, so daß sie aufs intensivste gleichmäßig durchgefärbt sind. Läßt man dagegen nicht-vitale Farbstoffe, wie es zahlreiche Sulfosäurefarbstoffe sind, resorbieren, so bleibt das Darmepithel völlig farblos; man sieht aber auch interepithelial nichts von Färbung, wie es in Anbetracht der geringen Schichtdicke eines mikroskopischen Objekts begreiflich ist. Auch die Vitalfarben sind interepithelial kaum oder nicht sichtbar. Dennoch müssen die avitalen Farben die Darmwand passieren, denn der Harn färbt sich mit der Zeit.

Diese Beobachtungen beweisen, daß auch das Darmepithel für die auch sonst protoplasmalöslichen Farbstoffe durchgängig ist; aber sie beweisen nicht, daß die Sulfosäurefarben oder sonstige nicht permeierende Stoffe bloß interzellular resorbiert werden. Wenn man nun aber versucht, das Farbstoffbasenbild einer Darmschleimhaut mit Hilfe von Ammoniummolybdat, das die Basen ausfällt, zu fixieren, so verändert sich das Bild binnen kurzem sehr auffällig. Man sieht, wie die Haufen gefärbter Granula allmählich verschwinden, indem der Farbstoff aus ihnen heraus und nach der Zellperipherie hinschwimmt, wo er in Form von Körnchen ausfällt, die sich zu einem anfangs feinen fädigen, dann zu einem dicken, aus Balken formierten Maschenwerk zusammenschließen, welches die mehr oder minder diffus gefärbten oder sehr oft auch gänzlich ungefärbten Epithelien umschließt[2]. Damit ist der Beweis für die interepitheliale Resorption wenigstens des Ammoniummolybdats gegeben. Denn Ammoniummolybdat dringt im all-

[1]) Höber, Pflügers Arch. **86**, 199 (1901), ferner Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909).

[2]) Die gleichen Beobachtungen machte J. Arnold (Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wissensch. 1911 Nr. 14. Dort auch gute Abbildungen). Siehe auch Gustav Schmidt (unter Garten), Pflügers Arch. **113**, 512 (1906).

gemeinen nicht in Zellen ein, man kann z. B. Spirogyren damit plasmolysieren. Es bleibt also in den Fugen zwischen den Zellen und reagiert nun da zunächst mit dem dort befindlichen Farbstoff, es entsteht eine Fällung; damit ist das Gleichgewicht, das sich vorher zwischen dem im Protoplasma und dem im Interzellularraum gelösten Farbstoff gebildet hatte, gestört. Es diffundiert dementsprechend Farbstoff aus der Zelle nach, der wieder niedergeschlagen wird, und so fort. Dadurch wird aber auch das dem Teilungskoeffizienten für die Farbe zwischen Protoplasma und Granulasubstanz entsprechende Gleichgewicht gestört, es diffundiert der Farbstoff auch aus den Granula heraus. Und so kommt es allmählich zu einer Entfärbung der Zelle durch das Molybdat. Anders wenn man nach der Farbstoffresorption den Darm erst in Osmiumsäure oder in Formaldehyd einlegt und dann erst in das Molybdat. Dann sind die Zellen durch die lipoidlöslichen und darum rasch eindringenden Zellgifte Formaldehyd oder Osmiumsäure getötet, wenn das Molybdat zur Wirkung auf den Farbstoff kommt. Die im Leben für das Molybdat undurchgängige Plasmahaut ist jetzt durchgängig geworden, und der Farbstoff wird nun innerhalb der Granula gefällt, statt in die Interzellularräume extrahiert.

Außer dem Ammoniummolybdat gibt es eine Reihe anderer Fällungsmittel für die Farbbasen, wie Sublimat, Pikrinsäure, Ammoniumpikrat, Platinchlorid, Kaliumplatinchlorür, Goldchlorid, Gerbsäure, die sich bezüglich ihrer Löslichkeit in lipoiden Substanzen voneinander unterscheiden, die danach teils in Protoplasten eindringen müßten, teils nicht durchgelassen werden dürften. Verhielte sich das Darmepithel in seiner Durchlässigkeit wirklich wie andere Zellen, so müßte sich das im Fixationsbild des gefärbten Darms nach Behandlung mit den Fixiermitteln äußern. Die lipoidlöslichen Mittel müßten die Granulafärbung erhalten, die unlöslichen die Interepithelialnetze erscheinen lassen. Tatsächlich trifft das zu: Sublimat ist nämlich im Gegensatz zu manchen anderen Quecksilbersalzen lipoidlöslich; Pikrinsäure löst sich in Alkohol, Äther, Xylol, Toluol, in kaltem Öl und in geschmolzenem Cholesterin; beide konservieren das vitale Färbungsbild mit seinen Granula vollkommen. Auch Goldchlorid gehört zu ihnen, während Platinchlorid zu Netzbildung führt. Das ist nicht ganz klar. Nach seinem physikochemischen Verhalten rangiert das Goldchlorid eigentlich in eine und dieselbe Gruppe mit Platinchlorid und verschiedenen anderen Platinsalzen, insofern als alle bei der Auflösung Wasser addieren und Säuren bilden[1]), wie $H_2^{\cdot\cdot}[PtCl_4(OH)_2]''$ und $H_2^{\cdot\cdot}[AuCl_3O]''$, die in ihrer Art, zu dissoziieren, anderen zweibasischen Säuren ähneln. Aber schon in ihrem Verhalten als Desinfizientien sind sie sehr verschieden; Goldchlorid ist ein starkes Desinfiziens, wenn auch nicht so stark wie Merkurichlorid; Platinchlorid desinfiziert fast gar nicht[2]). Und vielleicht ist dazu das Analogon, daß sich Goldchlorid etwas in Öl

---

1) Hittorf u. Salkowsky, Zeitschr. f. physik. Chemie **28**, 546 (1899). Miolat u. Bellucci, Zeitschr. f. anorg. Chemie **26**, 209 (1901).

2) Paul u. Krönig, Zeitschr. . physik. Chemie **21**, 414 (1896).

löst, Platinchlorid gar nicht. Allerdings ist es fraglich, ob das Goldchlorid nicht bei der Lösung gleichzeitig großenteils chemisch verändert wird; jedenfalls nehmen die Öllösungen eine rote Färbung an und behalten sie auch nach dem Filtrieren, eine Färbung, die wahrscheinlich von suspendiertem kolloiden Gold herrührt, das durch Reduktion aus Goldchlorid entstanden ist. Auf alle Fälle gehört das Goldchlorid mit dem Sublimat und der Pikrinsäure nach der Art, das Resorptionsbild zu fixieren, in eine Gruppe. In die andere, die der Netzbildner, gehören dagegen das Ammoniumsalz der Pikrinsäure, Gerbsäure, Platinchlorid und Kaliumplatinchlorür. Sie sind alle ölunlöslich, also wohl auch lipoidunlöslich, und darum bleiben sie in den Interzellularräumen der Darmschleimhaut.

Durch diese verschiedenen Fixationsbilder mit ihrer verschiedenen Herkunft ist der Beweis geliefert, daß auch die Darmepithelien sich gegenüber gelösten Stoffen so verhalten wie andere Zellen, daß die Durchgängigkeitsverhältnisse ihrer Plasmahaut auf denselben Grundeigenschaften beruhen, wie die der anderen Protoplasten. Für uns sind alle diese Versuche an dieser Stelle aber deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie den Anteil der Diffusion an dem Resorptionsakt so gut demonstrieren, wie sonst nichts anderes. Dem aus diesen Versuchen von mir gezogenen Schluß, daß alle lipoidunlöslichen Stoffe, also z. B. auch Nahrungsstoffe, wie Zucker und die Salze, interzellular resorbiert werden, ist von Starling[1]) entgegengehalten worden, daß der Nachweis der interzellularen Resorption zunächst nur für körperfremde Stoffe, wie z. B. für Ammonmolybdat, Platinchlorid oder Gerbsäure, geführt ist, und daß damit für den Resorptionsvorgang der normalen Ingesta noch nichts ausgemacht ist. Aber selbst zugegeben, daß Kochsalz, Traubenzucker und ähnliches von den Darmzellen aktiv aufgenommen (Kap. 7) und transportiert werden, so beweist die Tatsache, daß Alkohol, Glyzerin, Azeton und andere lipoidlösliche Stoffe immer noch viel rascher resorbiert werden, als die lipoidunlöslichen Zucker und Salze, mindestens das, daß die Zellen trotz der dem Darm innewohnenden Triebkraft und trotz aller etwaiger Anpassung an bestimmte Nahrungsstoffe den lipoidunlöslichen Stoffen auf alle Fälle einen ganz erheblichen Widerstand entgegensetzen, und daß neben den physiologischen Komponenten des Resorptionsaktes die physikochemischen Komponenten für die Aufnahme von Stoffen, wie z. B. das Glyzerin, direkt eine vorherrschende Rolle spielen.

Resorptionsgeschwindigkeit und Diffusionsgeschwindigkeit lipoidunlöslicher Stoffe. Auch wenn man von den lipoidlöslichen Stoffen absieht und allein die Resorptionsgeschwindigkeit verschiedener lipoidunlöslicher Stoffe untereinander vergleicht, stößt man auf Differenzen, welche eine Beziehung zur Diffusibilität an-

[1]) Starling in Oppenheimers Handbuch der Biochemie III, 2, 218 (1909).

deuten. Vergleicht man z. B. die Resorptionsgeschwindigkeit von Kochsalz, Traubenzucker und Magnesiumsulfat, deren Diffusionsgeschwindigkeit in der genannten Reihenfolge abnimmt, so findet man, wie das folgende Versuchsprotokoll[1]) lehrt, daß Kochsalz am schnellsten, Magnesiumsulfat am langsamsten resorbiert wird:

Eingeführt in den Darm			Resorptionsdauer	Entleert		Bemerkungen
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ	
$NaCl$	50	0·696	25′	26	0.583	Schlinge I
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	25′	39	0.610	Schlinge I
$MgSO_4$	50	0·678	25′	72	0.654	Schlinge II
$NaCl$	50	0·696	25′	23	0.587	Schlinge II
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	25′	45	0.693	Schlinge II
$MgSO_4$	50	0·678	25′	54	0.668	Schlinge I
$NaCl$	50	0·696	25′	26	0.585	Schlinge I
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	25′	40	0.634	Schlinge I

Auch wenn man nur Salze untereinander vergleicht, ergibt sich ein Zusammenhang von Diffusionsgeschwindigkeit und Resorptionsgeschwindigkeit. Da als Maß der ersteren eine ausreichende Zahl von zuverlässigen Diffusionskonstanten aber nicht vorhanden ist, so ist man darauf angewiesen, die Diffusibilität der Salze aus ihren Eigenschaften zu erschließen. Von diesen kommt in erster Linie die Wanderungsgeschwindigkeit ihrer Ionen in Betracht; nach den früheren Erörterungen (S. 62) folgt ja aus der Theorie der Elektrolytdiffusion von Nernst, daß bei gleich stark dissoziierten Salzen die Diffusionsgeschwindigkeit um so größer sein muß, je größer die Wanderungsgeschwindigkeit ihrer Ionen. Der Theorie entsprechen folgende Werte:

Elektrolyt	Diff.-Geschw. $\frac{qcm}{sec} \cdot 10^7$ (18°) (nach *Scheffer*[2]))	μ_∞ (18°) (nach *Kohlrausch*)	Wanderungsgeschwindigkeit
HCl	266	375·2	H = 318
NH_4Cl	150	128·6	NH_4 = 64·4
KCl	149	130·7	K = 64·6
$NaCl$	125	109·5	Na = 43·5
$LiCl$	112	100·7	Li = 33·4

Als zweites bestimmendes Moment kommt der Dissoziationsgrad hinzu; je kleiner er ist, um so kleiner ist auch im allgemeinen die Diffusionsgeschwindigkeit. Dies ist aus der Tatsache zu erschließen, daß, während stark dissoziierte Salze, also Ionen, meistens die innere Reibung des Wassers vermindern, Nichtleiter sie fast immer erhöhen[3]), und zu den Nichtleitern gehören ja auch die undissoziierten Elektrolytmoleküle. Den Einfluß des Dissoziationsgrades illustriert folgende Tabelle:

---

1) Höber, Pflügers Arch. **74**, 246 (1909).

2) Scheffer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **15**, 788 (1882); **16**, 1903 (1883). Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 390 (1888).

3) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 51 (1892).

Elektrolyt	Diff.-Geschw. (nach *Schuhmeister*[1] und *Scheffer*)	Äquival. Leitf. bei $^1/_{10}$-Normalität	Äquival. Leitf. bei unendl. Verdünnung	Dissoziationsgrad bei $^1/_{10}$-Normalität
KCl	127	112·03	130·1	0·85
K_2SO_4	87	95·9	135·0	0·71
$NaCl$	97	92·02	108·99	0·84
Na_2SO_4	76	79·9	112·55	0·71
$MgSO_4$	32	50·1	110·4	0·45

Man kann daher auch annehmen, daß von den in der nun folgenden Tabelle in drei Gruppen abgeteilten Natriumsalzen die erste, vom Kochsalz gebildete Gruppe am schnellsten diffundiert, langsamer die zweite und am langsamsten die dritte Gruppe.

Salz	Anionen	Anionengeschwindigkeit	$\alpha = \frac{\mu_{32}}{\mu_\infty}$
Chlornatrium	Cl'	70·2	0·893
Salpetersaures Natrium	NO_3'	65·1	0·888
Äthylschwefelsaures Natrium	$C_2H_5SO_4'$	41·6	0·871
Milchsaures Natrium	$C_3H_5O_3'$	32·9	0·848
Phthalsaures Natrium	$^1/_2\, H_4C_8O_4''$	51·9	0·759
Schwefelsaures Natrium	$^1/_2\, SO_4''$	73·5	0·779
Malonsaures Natrium	$^1/_2\, H_2C_3O_4''$	62·2	0·772
Bernsteinsaures Natrium	$^1/_2\, H_4C_4O_4''$	56·2	0·775
Weinsaures Natrium	$^1/_2\, H_4C_4O_6''$	57·9	0·766
Apfelsaures Natrium	$^1/_2\, H_4C_4O_5''$	57·6	0·768

Man wird ferner dementsprechend auch anzunehmen haben, daß die Resorptionsgeschwindigkeiten bei den verschiedenen Gruppen in derselben Abstufung differieren. Dies ist nach den Untersuchungen von Wallace und Cushny[2] und von mir[3] beim Darm auch tatsächlich im großen Ganzen der Fall. Für die Resorption aus der Bauchhöhle ist die Voraussetzung nach neueren Versuchen von A. J. Clark[4] an Kaninchen sogar sehr vollkommen erfüllt, wie folgende Tabelle lehrt:

	Nach 1 Std.		Diff. Konstante für ungefähr $m/10$ Lösungen
	absorb. % des Salzes	absorb. % d. Wassers	
$NaNO_3$	77·4	33·5	0·83
NaJ	76·5	31·0	0·80
Na-Acetat	67·3	24·0	0·67
Na-Phosphat (neutral)	58·3	13·5	—
Na_2SO_4	52·7	13·5	0·49
Traubenzucker	44·3	— 1·0	0·25

[1] Schuhmeister, Wiener Akad. Ber. **79,** II, 603 (1879). Ferner: Long, Wied. Ann. **9,** 613 (1880).

[2] Wallace und Cushny, American. Journ. of physiol. **1,** 411 (1898); ferner Pflügers Arch. **77,** 202 (1899).

[3] Höber, Pflügers Arch. **74,** 246 (1899). Siehe auch M. H. Fischer, The Clinic-Lancet. Juni 1922.

[4] A. J. Clark, Journ. of pharm. and experim. ther. **16,** 415 (1921).

Man kann freilich gegen den so statuierten Parallelismus von Diffusions- und Resorptionsgeschwindigkeit auch mehrere Bedenken erheben. Erstens hat Mac Callum[1]) gezeigt, daß Salze mit mehrwertigem Anion, wie Sulfate, Phosphate, Tartrate, die Sekretion von Darmsaft anregen. Man könnte daher die Langsamkeit der Resorption der Salze aus der dritten Gruppe auch so deuten, daß sie nur durch reichliche Sekretbildung vorgetäuscht ist. Gegen die volle Gültigkeit dieses Einwandes läßt sich aber zweierlei erwidern: von Schepowalnikow[2]) ist gezeigt, daß Atropin die Darmsaftabscheidung hemmt, wie Pilokarpin sie anregt[3]); die Differenzen in den Resorptionsgeschwindigkeiten finden sich in meinen Versuchen aber auch beim atropinisierten Tier. Ferner lehrt der Vergleich auch von binären Salzen mit verschiedener Diffusionsgeschwindigkeit untereinander, daß auch da die Resorptionsgeschwindigkeit der Diffusionsgeschwindigkeit parallel laufen kann. Ich führe dafür folgenden Versuch an[4]):

In den Darm eingeführt			Resorptions-dauer	Entleert	
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ
Valeriansaures Natrium	35	0·601	20′	25·0	0·626
Ameisensaures „	35	0·610	20′	13·5	0·590
Valeriansaures „	35	0·601	20′	25·0	0·621
Ameisensaures „	35	0·610	20′	24·0	0·595

Die Differenz der Diffusionsgeschwindigkeiten folgt aus der Differenz der Anionengeschwindigkeiten (siehe S. 65). Immerhin ist zuzugeben, daß der von Mac Callum konstatierte Vorgang mit von Bedeutung sein kann[5]).

Ein zweiter Einwand gegen die Meinung, daß Diffusionsgeschwindigkeit und Resorptionsgeschwindigkeit einander parallel laufen, ist einer lehrreichen Untersuchung von Hedin[6]) über die Diffusion gelöster Stoffe durch toten Rinderdarm zu entnehmen, aus welcher hervorzugehen scheint, daß die relativen Diffusionsgeschwindigkeiten für verschiedene Stoffe bei freier Diffusion so sehr von den Geschwindigkeiten bei Diffusion durch die tote Darmmembran differieren, daß eine Vergleichbarkeit zwischen den ersteren und den Resorptionsgeschwindigkeiten eigentlich von vornherein als ausgeschlossen gelten könnte. Einige der Ergebnisse Hedins sind in der folgenden Tabelle enthalten; in ihr bedeutet $b:a$ die Geschwindigkeit der freien Diffusion verschiedener Substanzen, bezogen auf die

[1]) Mac Callum, University of California Publications **1**, 81 (1904) und 115 (1904); **2**, 5 (1904).

[2]) Schepowalnikow, Dissertation Petersburg 1899. Nach Hermanns Jahresberichten 1900, 223.

[3]) Vella, zitiert nach Röhmann, Pflügers Arch. **41**, 417 (1887).

[4]) Katzenellenbogen (unter Höber), Pflügers Arch. **114**, 525 (1906).

[5]) Siehe hierzu ferner: Meltzer und Auer, Journ. of physiol. **17**, 314 (1906); Auer, Americ. journ. of physiol. **17**, 15 (1907); Journ. of biol. chem. **4**, 197 (1908); Bancroft, Journ. of Biol. Chem. **3**, 191 (1907); Pflügers Arch. **122**, 616 (1908); Frankl, Arch. exper. Pathol. **57**, 386 (1908); Chiari, ebenda **63**, 434 (1910).

[6]) Hedin, Pflügers Arch. **78**, 205 (1899).

Traubenzuckergeschwindigkeit als Einheit, $\beta : \alpha$ den entsprechenden Quotienten bei Membrandiffusion; $\frac{\beta}{\alpha} : \frac{b}{a}$ ist dann der sogenannte „Dialysquotient", welcher aussagt, um wieviel die Membrandiffusion einer Substanz durch die Membran im Verhältnis zum Traubenzucker begünstigt oder beeinträchtigt wird.

Substanz	$\frac{b}{a}$	$\frac{\beta}{\alpha}$	$\frac{\beta}{\alpha} : \frac{b}{a}$
Traubenzucker	1	1	1
Glykokoll	1·38	1·38	1
Alanin	1·095	1·07	0·98
Harnstoff	1·325	1·48	1·12
Methylalkohol	1·565	1·90	1·21
Äthylalkohol	1·505	1·90	1·26
Isobutylalkohol	1·195	1·48	1·24
KCl	1·57	1·92	1·22
KNO_3	1·595	1·895	1·19
$NaCl$	1·445	1·75	1·21
$LiCl$	1·29	1·57	1·22
K_2SO_4	1·325	1·435	1·08
Na_2SO_4	1·22	1·31	1·07
$MgSO_4$	0·95	0·93	0·98

Fassen wir zuerst die Kolonne $\beta : \alpha$ ins Auge, deren Werte das Verhältnis der Diffusionsgeschwindigkeiten durch die Membran hindurch angeben, so könnte man wohl zunächst erwarten, in ihr sich nicht bloß die Geschwindigkeitsverhältnisse der freien Diffusion widerspiegeln zu sehen, sondern auch diejenigen der Resorption, da der verwendeten Membran durch das Absterben ja eigentlich nur die spezifische Triebkraft genommen zu sein scheint. Aber beides ist ganz und gar nicht der Fall. Vor allem fällt es beim Vergleich mit den Werten $\frac{b}{a}$ auf, daß die Bewegung der binären Salze durch die tote Membran ganz beträchtlich gegenüber der freien Diffusionsbewegung begünstigt ist. Die Dialysquotienten lehren zwar, daß dasselbe auch für einige andere Substanzen, wie Harnstoff und die einwertigen Alkohole, gilt. Aber dies ist ohne weiteres verständlich, sobald man bedenkt, daß es sich dabei um lipoidlösliche Substanzen handelt, deren Durchtritt von der toten Membran, die durch ihren Tod nichts von ihren Lipoiden eingebüßt hat, natürlich gerade so begünstigt wird, wie von der lebenden Membran. Es bleibt also nur auffällig und der Erklärung bedürftig, warum die binären Salze relativ so leicht durch die tote Membran passieren, so leicht, daß sie an Geschwindigkeit nicht hinter den lipoidlöslichen, durch den Lipoidgehalt der Membran begünstigten Stoffen zurückstehen, und dies bedarf um so mehr der Erklärung, als die lebende Darmhaut keineswegs dieselbe Eigenschaft hat; denn die Resorptionsgeschwindigkeit der lipoidlöslichen übertrifft durchaus diejenige aller neutralen anorganischen Salze. Die Erklärung ist nun meiner Meinung nach darin zu suchen, daß die Darmhaut mit dem Tod ihre Permeabilitätseigenschaften total ändert infolge des Absterbens ihrer Plasmahäute. Dadurch werden erstens, da nur die Plasmahäute lebender Zellen für die Salze ein Diffusionshindernis bilden, die Diffusionswege für diese stark erweitert. Aber das allein könnte noch nicht die direkte, im Dialysquotienten zum Ausdruck kommende Begünstigung des Durchtritts der binären Salze durch die tote Membran gegenüber anderen lipoidunlöslichen Stoffen, wie etwa dem Glyko-

koll oder den Sulfaten, erklären, wenn nicht noch ein zweiter Prozeß hinzukäme, der wohl in folgendem bestehen dürfte: wenn die Plasmahäute der Zellen absterben und damit durchlässig werden, dann werden auch die Kolloide des Protoplasmas den Salzen zugänglich, und sie quellen unter dem Einfluß der binären Salze, der Nitrate und Chloride, unter dem Einfluß der Sulfate schrumpfen sie dagegen eher; die Chloride und Nitrate lockern also die tote Membran auf und machen sie für sich selbst zugänglicher, als das andere lipoidunlösliche Stoffe vermögen. So kommt es, daß gerade die Chloride und Nitrate besonders leicht passieren.

Dem Moment der Quellung ist wohl überhaupt noch eine größere Beachtung bei der Erörterung der Resorptionsgesetze zu schenken, als bisher. Flusin[1]) hat nämlich gefunden, daß ein Zusammenhang zwischen Osmose und Quellungsgeschwindigkeit besteht derart, daß erstens die Richtung der osmotischen Strömung durch eine quellbare Membran stets von der Seite der größeren Quellung nach der Seite der geringeren Quellung geht, und daß zweitens die Größe der Osmose der Quellungsgeschwindigkeit entspricht. Säuren bringen z. B. im allgemeinen Schweinsblase zu stärkerem Quellen als Wasser; nur bei großen Säurekonzentrationen ist das Umgekehrte der Fall. Dem entspricht der Verlauf der Osmose, wie folgende Tabelle nach Flusin lehrt:

Millimol Weinsäure pro 100 ccm	Verminderung der Membranimbibition durch Weinsäurezusatz zu Wasser	Osmose nach 1 Stunde
17	— 305	— 0·81
33	— 341	— 1·13
67	— 218	— 1·06
133	— 134	— 0·08
200	— 47	+ 0·91
267	— 0	+ 2·55
333	+ 19	+ 3·53

Bei geringen Konzentrationen bewirkt Weinsäure also negative Osmose, bei großen normale positive Osmose. Beiläufig gesagt, lernen wir hier also ein weiteres Prinzip der negativen Osmose, das neben dem früher (S. 201 ff.) erörterten elektrokinetischen wirksam ist, kennen; inwieweit die beiden Auffassungsarten zusammenhängen, kann hier unerörtert bleiben. Von Wichtigkeit ist aber der Hinweis, daß bei weiteren Experimenten der mögliche Zusammenhang zwischen Resorptions- und Quellungsgeschwindigkeit mehr beachtet werden muß.

Kommen wir nun auf den Zusammenhang zwischen Resorptions- und Diffusionsgeschwindigkeit zurück, so ist ein dritter Einwand gegen diese Parallelisierung zu erwähnen, der von Róth-Schulz und Körösy[2]) erhoben wurde; nach deren Meinung sollte dieser Zusammenhang höchstens unter der Bedingung zu finden sein, daß das Konzentrationsgefälle zwischen Darmlumen und Blut, bzw. Lymphe für die verschiedenen in den Resorptionsversuchen verwendeten Substanzen, welche in isotonischer Lösung in den Darm gebracht werden, gleich groß ist. Hiervon kann ja aber in der Tat nicht die Rede sein. Denn für Substanzen wie Traubenzucker

---

[1]) Flusin, Ann. de chim. et de phys. (8) **13,** 480 (1908).

[2]) Róth-Schulz und Körösy, Arch. intern. de physiol. **1,** 457 (1904). Siehe auch Körösy und Lobmayer, ebenda **1,** 484 (1904).

SO_4'', Valeriansäure- oder Ameisensäureanionen ist die Konzentration im Blut gleich Null oder fast gleich Null, für *Cl'* und vor allem *Na˙* ist sie dagegen ziemlich beträchtlich. Deshalb erscheint es zunächst wirklich nicht begreiflich, daß isotonische Lösungen nach Maß der Diffusionsgeschwindigkeiten resorbiert werden sollen; vielmehr sollte namentlich *NaCl* viel langsamer aus dem Darm verschwinden. Die Erklärung ergibt sich auch hier, wenn man berücksichtigt, daß der Resorptionsvorgang aus mehreren Faktoren kombiniert ist. Es wurde bereits erwähnt, daß die Viskosität einer Lösung mit der Diffusibilität der in ihr gelösten Substanz zusammenhängt. Die Diffusibilität wird ja im allgemeinen auf die Größe der Reibung der gelösten Substanz an dem Lösungsmittel zurückgeführt; diese Reibung muß sich auch dann äußern, wenn verschiedene Partien der Lösung gegeneinander verschoben werden, wie etwa bei der Filtration, bei der die Hauptmasse der Lösung an ihren der Filtermasse adhärierenden Teilen vorbeigetrieben wird. Die Leichtigkeit, mit welcher eine Lösung durch eine poröse Masse hindurchpassiert, ist daher ein Maß ihrer inneren Reibung und zugleich im allgemeinen ein Maß für die Diffusibilität ihrer gelösten Bestandteile. Nun wirkt ja aber die spezifische Triebkraft im Darm als eine Filtrationskraft; daher muß sich, wenigstens im wesentlichen, unabhängig von der Beschaffenheit der Lösung, die sich jenseits des Filters befindet, und in die hinein filtriert wird, d. h. unabhängig von der Blutzusammensetzung, der Effekt dieser Filtration nach der inneren Reibung des Filtrierenden, also nach der Diffusibilität des Gelösten richten. So ergibt sich also, daß man eher von einem Parallelismus von Resorptionsgeschwindigkeit und innerer Reibung als von einem Parallelismus zwischen Resorption und Diffusion reden sollte.

Schließlich weisen aber doch noch einige Tatsachen darauf hin, daß der Resorptionsakt sich noch komplizierter gestaltet, als es bis hierher erscheint, daß also die Faktoren: spezifische filtratorisch wirkende Triebkraft, Osmose, Diffusion und Verteilung nicht den ganzen Erscheinungskomplex ausmachen. Wir wollen dabei davon absehen, daß sich an manchen resorbierten Substanzen schon innerhalb der Resorptionsmembran chemische Veränderungen abspielen — man denke an die Veränderungen von Kohlehydraten, Albumosen, Peptonen u. a. —, welche wegen der damit verknüpften Konzentrationsveränderungen auf die Diffusion zurückwirken müssen. Dann bleiben aber immer noch Erscheinungen übrig, welche auf besondere, in Anpassung an die Funktion ausgebildete Fähigkeiten des Resorptionsorgans hindeuten.

Leistung von Konzentrationsarbeit bei der Resorption. Es ist vielleicht schon bei der Betrachtung des Protokolls auf S. 758 aufgefallen, daß eine Lösung, welche neben Mannit noch 0·4% *NaCl* enthält, bei der Resorption ihren Kochsalzgehalt vermindert, obgleich das Blutplasma 0·5—0·6% *NaCl* enthält. Es ist also vom Darm gegen das Konzentrationsgefälle Kochsalz befördert worden. Bei der Resorption der Lipoidlöslichen, Erythrit und Glyzerin, zusammen mit

dem Kochsalz ist das nicht geschehen. Ganz ähnlich ist der folgende Versuch[1]) verlaufen:

In den Darm eingeführt			Resorptionsdauer	Entleert		
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ	% *NaCl*
Harnstoff + 0·45 % *NaCl*	50	0·72	10′	23	0·65	
Glykokoll + 0·45 % *NaCl*	50	0·71	„	39	0·65	0·351
Harnstoff + 0·45 % *NaCl*	50	0·72	„	20	0·63	0·472
Aceton + 0·45 % *NaCl*	50	0·76	„	15·5	0·59	0·631
Glykokoll + 0·45 % *NaCl*	50	0·71	„	33·5	0·67	0·316
Harnstoff + 0·45 % *NaCl*	50	0·72	„	14·5	0·59	0·521
Glykokoll + 0·45 % *NaCl*	50	0·71	„	36	0·64	0·329

Bei Mitresorption des lipoidunlöslichen Glykokolls ist der *NaCl*-Gehalt demnach von 0·45 % auf 0·35—0·32 % gesunken, also ist wiederum vom Darm eine Konzentrationsarbeit geleistet worden. Der Darm vermag also offenbar ganz ähnliches zu leisten wie die Niere, welche ja ebenfalls manche Stoffe, wie vor allem Harnstoff und Kochsalz, in dem Produkt ihrer Tätigkeit anreichert. Daß diese Leistung bei der gleichzeitigen Mitresorption der Lipoidlöslichen nicht sichtbar wird, hängt natürlich damit zusammen, daß die Lipoidlöslichen so rasch resorbiert werden, daß dadurch die restierende, vorwiegend *NaCl* enthaltende Lösung hypotonisch wird, und ihr nun osmotisch vom Blut noch Wasser entzogen wird, so daß der Kochsalzgehalt trotz der dagegen ankämpfenden Konzentrationsarbeit steigt[2]).

Von Cohnheim[3]) ist schon früher etwas Ähnliches beobachtet worden. Bringt man nämlich in den isolierten Darm von Octopus oder Eledone, in Meerwasser gelöst, Jodnatrium, so wird dieses in einigen Stunden total aus dem Darminhalt herausresorbiert und kann in dem Blut, in welchem der Darm schwimmt, nachgewiesen werden.

Auch in diesem Fall muß also von dem Darm eine Konzentrationsarbeit geleistet worden sein. An welche Elemente sie gebunden zu denken ist, ist vorderhand nicht zu sagen. Jedenfalls ergibt sich aber aus diesen Tatsachen, daß das, was vorher als die spezifische Triebkraft bezeichnet wurde, d. h. die Wirkung, welche die lebenden Zellen auf den Resorptionsprozeß ausüben, wohl nichts Einheitliches ist, son-

[1]) Siehe Katzenellenbogen (unter Höber), Pflügers Arch. **114**, 522 (1906). Siehe auch S. Goldschmidt und A. B. Dayton, Amer. Journ. of physiol. **48**, 459 (1919).

[2]) Siehe auch: Finkelstein, Dissertation Zürich 1910.

[3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**, 416 (1902).

dern in mehrere Summanden zerlegt werden muß, von denen jeder ein Rätsel für sich bedeutet[1]. —

Resorption durch die Körperoberfläche. Wir haben bisher den eingangs erwähnten Strom von Lösung, welcher den Körper passiert, auf seiner ersten Etappe verfolgt. Bevor wir ihm nun weiter nachgehen, wollen wir den Eintritt von Substanz durch noch eine andere Eingangspforte erörtern, nämlich den Eintritt durch die Körperoberfläche mancher Tiere. Dieser Vorgang ist nämlich im Zusammenhang mit früher Besprochenem für uns von einigem Interesse.

Bei Gelegenheit der Erörterung über den osmotischen Druck der Organismen (Kap. 1) wurde festgestellt, daß bei den typisch poikilosmotischen Wassertieren (S. 39) der osmotische Druck des Innenmediums stets mit dem des Außenmediums übereinstimmt, während er bei den homoiosmotischen oder annähernd homoiosmotischen entweder kleiner oder größer ist. Das erste Faktum legt die Vermutung nahe, daß bei den poikilosmotischen, also bei den wirbellosen Meerestieren und Selachiern, die Totalität der Körperoberfläche für Wasser und für gelöste Stoffe durchlässig ist; und es wäre zu prüfen, ob diese Vermutung richtig ist. Das zweite Faktum führt zu der Frage, welche Permeabilitätseigenschaften die Körperoberfläche der Homoiosmotischen hat, und durch welche Vorrichtungen die osmotische Druckdifferenz zwischen diesseits und jenseits der Oberfläche aufrecht erhalten wird.

Durchlässigkeit der Körperoberfläche bei wirbellosen Meerestieren und Selachiern. Die erste Frage ist relativ leicht zu beantworten. Bringt man marine Crustaceen oder Echinodermen in konzentriertes Meerwasser, so nehmen sie an Gewicht ab; bringt man sie in verdünntes Meerwasser, so nehmen sie zu[2]. Danach ist es am wahrscheinlichsten, daß die Gleichheit der osmotischen Drucke von Außen- und Innenmedium jeweilen durch O s m o s e v o n W a s s e r zustande kommt. Mit dieser Annahme stimmen dann auch folgende Beobachtungen gut überein: 1. Wenn man zu Meerwasser, in welchem Seeigel oder Holothurien leben, Rohrzucker oder Ammoniumsulfat zusetzt, so gehen diese nicht in die Leibeshöhlenflüssigkeit über[3]; 2. Natriumnitrat, mit dem man den osmotischen Druck von Meerwasser gesteigert hat, ist zwar

[1] Siehe ferner über die elektive Resorption der Eisensalze unter den übrigen Schwermetallsalzen: Höber, Pflügers Arch. **94**, 337 (1903) und Festschrift für J. Rosenthal 1906, 335 [Ref. in Hermanns Jahresber. **15**, 246 (1006)].

[2] Quinton, Compt. rend. de l'Acad. **131**, 952 (1900); Henri u. Lalou, ebenda **137**, 721 (1903).

[3] Henri u. Lalou, loc. cit.

im Blut von Carcinus maenas, der sich darin aufhält, nachzuweisen, aber der osmotische Druckausgleich zwischen außen und innen ist längst vollzogen, wenn die chemische Differenz noch erheblich ist, und das Nitrat ist wohl vom Intestinaltrakt aus und nicht von der Haut aus zur Resorption gelangt; jedenfalls ist es im Intestinaltrakt nachzuweisen[1]. Endlich 3. ist es schon lange[2] bekannt, daß im Blut der Selachier 2—3 % Harnstoff enthalten sind, und doch hat dies Blut den gleichen osmotischen Druck wie das Meerwasser; der gleiche Druck wird demnach durch verschiedene chemische Substanzen bedingt, und in der Tat enthält das Selachierblut auch bloß 1·6 % Kochsalz, während das Meerwasser sowie das Blut der poikilosmotischen Avertebraten um 3 % enthält[3]. Also kann auch die Körperoberfläche der Selachier nicht für die gelösten Stoffe permeabel sein, sondern sie ist es wohl nur für das Wasser. Dafür spricht ferner, daß, wenn man Selachier in konzentriertes Meerwasser bringt, der osmotische Druck ihres Blutes zwar steigt, aber doch das Verhältnis von Kochsalz und Harnstoff im Blut ungeändert bleibt[4].

Es scheint also nach all dem, als ob auch diejenigen Tiere, welche keinen „Eigendruck" haben, doch wenigstens ihre chemische Eigenart bewahren können.

Durchlässigkeit der Körperoberfläche bei Süßwassertieren; Osmoregulation. Viel schwieriger erscheint die Beantwortung der Fragen, welche sich auf die osmotischen Verhältnisse bei denjenigen Tieren, beziehen, deren Innendruck von dem Druck des Mediums abweicht. Beginnen wir mit den Süßwassertieren, deren Säfte, wie früher gezeigt wurde (S. 40), einen weit höheren osmotischen Druck haben als ihre Umgebung! Dieser Druck ist mindestens einigermaßen konstant; darum ist es von vornherein ja höchst unwahrscheinlich, daß die Körperoberfläche für die in den Säften gelösten Stoffe durchlässig ist. Wie steht es aber mit der Durchlässigkeit für Wasser? Falls diese existiert, dann müssen irgendwelche osmoregulatorischen Einrichtungen (S. 35) bestehen, durch welche die Druckdifferenz dauernd aufrecht erhalten wird. Das einfachste wäre freilich, wenn die Körperoberfläche auch für Wasser undurchlässig wäre, wie die des Menschen oder der

---

1) Fredericq, Arch. de biolog. **20,** 709 (1904). Siehe auch: Quinton, loc. cit.

2) v. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chemie **14,** 576 (1890). Siehe auch: Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. **19,** 385 (1905); Hofmeisters Beitr. **8,** 455 (1906), u. **9,** 50 (1906).

3) Fredericq, Bull. d. l'Acad. Roy. de Belgique 1901, 68.

4) Fredericq, Arch. de biolog. **20,** 709 (1904).

im Wasser lebenden Säugetiere und Vögel, die beim Aufenthalt im Wasser auch keine osmoregulatorischen Einrichtungen brauchen, um nicht infolge der Druckdifferenz zwischen Blut und Wasser aufzuquellen. Von solch einer totalen Impermeabilität kann aber hier gar nicht die Rede sein. Schon P. Bert[1]) wußte, daß Süßwassertiere durch die Körperoberfläche Wasser abgeben können, wenn man sie in Salzlösungen einsetzt. Also sind sicher besondere Einrichtungen zur Aufrechterhaltung der Druckdifferenz nötig. Man hat zu ihrer Erklärung angenommen, daß die Wasserpermeabilität eben nur einseitig, in der Richtung von innen nach außen, entwickelt ist. Aber auch das ist unrichtig. Einigermaßen geklärt ist diese ganze Angelegenheit erst durch eine Untersuchung von Overton[2]), welcher eine überraschend einfache Antwort gibt. Diese lautet: Die Haut von Amphibien hat ungefähr dieselben osmotischen Eigenschaften wie die Plasmahaut der Zellen, sie ist nach beiden Richtungen permeabel für lipoidlösliche Stoffe und für Wasser, und im Vergleich dazu impermeabel für lipoidunlösliche Stoffe; daher saugt der von der Haut umschlossene Körper fortwährend Wasser an und müßte demnach aufquellen, wenn nicht dem osmotischen Einstrom ein durch kontinuierliche Nierenarbeit vollzogener Wasserexport die Wage hielte.

Diese Angaben werden von Overton hauptsächlich durch folgende Beobachtungen gestützt: Frösche, welche durch Austrocknen 25—30% ihres Gewichtes eingebüßt haben, nehmen wieder ihr ursprüngliches Gewicht an, wenn man sie in Wasser so eintaucht, daß sie nicht trinken können. Verschließt man normalen unausgetrockneten Fröschen die Kloake, so steigt ihr Gewicht fort und fort, wenn sie sich in reinem Wasser befinden; dabei füllt sich erst die Blase mit Harn von äußerst geringem osmotischen Druck[3]), dann auch von der Blase aus der ganze Magendarmkanal. Die Gewichtszunahme erfolgt um so rascher, je höher die Temperatur. Wird aber der Frosch mit verschlossener Kloake statt in Wasser in Kochsalzlösung gesetzt, so nimmt sein Gewicht um so weniger zu, je höher der Kochsalzgehalt ist, bis er in

---

[1]) P. Bert, Compt. rend. de l'Acad. 1883; siehe auch Durig, Pflügers Arch. **85**, 446 (1901); Backman u. Sundberg, Pflügers Arch. **148**, 396 (1912); Brunacci, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 1167 (1912); Pflügers Arch. **150**, 87 (1913); Durig, Biochem. Zeitschr. **50**, 288 (1913).

[2]) Overton, Verhandl. d. physik-med. Ges. zu Würzburg, N. F. **36**, 277 (1904).

[3]) Über den osmotischen Druck von Frosch-Harn siehe Toda und Taguchi, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **87**, 371 (1913); Przyłęcki, Arch. internat. de physiol. **19**, 148 (1922).

0·6—0·7 %igen Lösungen sein Anfangsgewicht beibehält. Auch in der mit 0·6 % *NaCl* isotonischen 0·8 %igen *KCl*-Lösung behält er sein Gewicht, und es treten wochenlang keinerlei Vergiftungserscheinungen ein, obgleich 0·1 % *KCl* im Blut genügen, um Lähmungen herbeizuführen. Die Haut verhält sich also wie impermeabel für *KCl* — wenigstens solange das Salz nicht in hypertonischer Konzentration vorhanden ist (siehe Przylecki, l. c). — und das gleiche gilt für andere Salze, wie $BaCl_2$ und für die nichtvitalen sulfosauren Anilinfarben. Dagegen ist die Haut leicht durchgängig für Methyl- und Äthylalkohol, Äther, einwertige Ketone, Farbbasen, genug für gut lipoidlösliche, und schwer durchlässig für die weniger lipoidlöslichen, wie Glyzerin und Harnstoff. Diese Angaben Overtons sind nach den neueren Untersuchungen von Przylecki[1]) nur insoweit zu berichtigen, daß die Froschhaut für die lipoidunlöslichen Stoffe nicht impermeabel, sondern nur schwer permeabel ist; denn wie die Untersuchung des Harns bei den Fröschen mit abgebundener Kloake lehrt, gehen aus *KCl*-Lösung erhebliche *K*-Mengen über, dessen Konzentration im Blut nur dank der Nierentätigkeit nicht groß genug wird, um Lähmungen zu bewirken. Entsprechendes gilt für Traubenzucker, Rohrzucker und Milchzucker.

Nach diesen Experimenten hat man also bei den Amphibien und nach Overton wahrscheinlich auch bei Würmern und Schnecken des Süßwassers die osmoregulatorische Einrichtung, welche das von innen nach außen gerichtete Druckgefälle dauernd aufrecht erhält, vor allem in den Exkretionsorganen zu suchen, welche unausgesetzt osmotische Arbeit zu leisten haben. Indessen verhält sich die Haut des Frosches keineswegs bloß wie eine gewöhnliche tote Osmometermembran, wie Diffusionsversuche an der abgezogenen überlebenden Haut lehren; es erweist sich nämlich, daß die Haut für verschiedene gelöste Stoffe, Salze, Zucker, Peptone, Aminosäuren, bald in der einen Richtung, von außen nach innen, bald in der umgekehrten Richtung bevorzugt permeabel ist, daß diese Eigenschaften aber beim Absterben der Haut mehr oder weniger verschwinden[2]). Welche Bedeutung dies für den normalen Stoffaustausch des ganzen Organismus mit seiner Umgebung hat, bleibt noch zu untersuchen.

---

[1]) l. c. Siehe auch Parnas, Biochem. Zeitschr. **114,** 1 (1921).

[2]) Girard, Journ. de physiol. et pathol. gén. **12,** 471 (1910); Przylecki, Arch. internat. de physiol. **20,** 144 (1922); E. Wertheimer, Pflügers Arch. **199,** 383 (1923), **200,** 82 u. 354 (1923).

In diesem Zusammenhange ist auch folgende Beobachtung von Dakin[1]) von Interesse: Wenn man einen Aal, dessen Blut bei — 0·57° gefriert, in Nordseewasser mit einem Gefrierpunkt von — 1·9° bringt, so steigt sein osmotischer Druck, aber keineswegs bis zu 1·9° Δ, sondern die Steigerung macht bei 0·745° Δ Halt, also bei einem Wert, welcher etwa einem Mittelwert der für die Teleostier der Nordsee gefundenen Zahlen darstellt (siehe S. 37). Irgendwie vermag sich also der Aal bei seinem Übergang vom Süßwasser ins Meerwasser gegen eine zu große Konzentrierung seiner Säfte zu wehren. Welche Mittel ihm dazu zur Verfügung stehen, ist unbekannt.

Osmoregulation bei den homoiosmotischen Meerestieren. Vor dem gleichen Rätsel stehen wir bis jetzt bei dem Verhalten aller wirklich oder relativ homoiosmotischen Meerestiere, bei denen zeitlebens ein Druckgefälle besteht, welches demjenigen bei den Süßwassertieren entgegengesetzt verläuft. Das Blut der Meeresteleostier ist stets erheblich hypotonisch zu ihrem Milieu externe; sie sollten also bis zum Druckausgleich schrumpfen, wie die Süßwasserfische quellen sollten, beständen nicht regulatorische Einrichtungen. Diese können natürlich entweder darin bestehen, daß kontinuierlich von der Körperoberfläche aus oder von einem Teil derselben ein aktiver Import von Wasser stattfindet, oder daß kontinuierlich gelöste Stoffe, insbesondere Salze, aktiv exportiert werden. Gegen letzteres spricht aber die Tatsache, daß merkwürdiger- und scheinbar unzweckmäßigerweise der Harn der marinen Teleostier und auch Reptilien nicht bloß isotonisch, sondern sogar hypotonisch zu ihrem Blute ist, wie die folgende Tabelle lehrt:

Tierart	Δ Serum	Δ Harn	Beobachter
Marine Teleostier:			
Conger vulgaris	1·025	0·820	*Burian*[2])
Lophius piscatorius	1·040	0·775	„
„ „	0·978	0·706	„
„ „	0·770	0·643	„
Scorpaena scrofa	0·705	0·680	„
„ „	0·711	0·654	„
Anarrhichas lupus	0·681	0·555	*Dekhuyzen*[3])
Gadus virens	0·760	0·630	„
Gadus morrhua	0·652	0·644	„
Orthagoriscus mola	0·80	0·69	*Rodier*[4])
„ „	0·69	0·63	*Bottazzi*[5])
Marine Reptilien:			
Talassochelys caretta	0·646	0·607	*Burian*[2])

[1]) Dakin, Biochem. Journ. **3**, 273 (1908).
[2]) Burian, Pflügers Arch. **136**, 741 (1910).
[3]) Dekhuyzen, Arch. Néerl. **10**, 121 (1905).
[4]) Rodier, Travaux des laboratoires d'Arcachon, 1899, 103.
[5]) Bottazzi, Arch. di Fisiol. **3**, 547 (1905).

Lymphbildung, Einfluß des Blutdrucks. Wir kehren nunmehr zu dem Lösungsstrom zurück, da wo wir ihn vorher verlassen hatten, und haben ihn nun weiter durch die Gewebe und Lymphbahnen hindurch zu verfolgen. An diesen Orten führt die Lösung den Namen Lymphe; es werden uns also nunmehr die Faktoren der Lymphbildung zu beschäftigen haben.

Fragen wir zunächst wieder nach speziellen Vorrichtungen, durch welche in diesen Regionen der Lösungsstrom seinen Antrieb erhält, und erörtern wir danach erst die allgemeinen Ursachen der Bewegungen, welche durch etwaige Konzentrationsdifferenzen geschaffen werden! Dann ist in erster Linie, bis zu einem gewissen Grade als Analogon zu der von den lebenden Zellen der Darmwand entwickelten Triebkraft, der Blutdruck zu nennen, welcher, als Filtrationsdruck auf die Gefäßwandungen der Kapillaren wirkend, die Blutflüssigkeit ins Gewebe hinübertreiben und damit die Gewebe zum Quellgebiet der aus den Lymphgefäßen abfließenden Lymphe machen soll.

Die Wirksamkeit dieses Faktors ist oft behauptet und ebenso oft bestritten worden[1]; angenblicklich ist die Sachlage derart, daß die Beteiligung der Filtration an der Lymphbildung nicht als sicher bewiesen gelten kann. Die zahlreichen, auf die Einschätzung dieses Faktors gerichteten Versuche lehren, daß die Frage schwerer zu beantworten ist, als es im ersten Moment den Anschein hat. So ist es keineswegs notwendig, wie man des öfteren gemeint hat, daß, wenn Filtration vom Blut aus ins Gewebe statthat, sich dieser Flüssigkeitsübertritt alsbald durch einen vermehrten Ausfluß von Lymphe aus den Lymphgefäßen dokumentiert. Vielmehr kann der Zuwachs an Gewebswasser zunächst im Gewebe deponiert werden; damit ist er aber der direkten Messung entzogen. Wenn man also im Gefolge einer Blutdrucksteigerung keine Vermehrung des Lymphflusses wahrnimmt, wie es in vielen Fällen geschehen ist[2], so ist damit für die Frage nach der Bedeutung des Filtrationsdruckes nichts entschieden. Man hat sich darum der Untersuchung des Blutes zugewandt, und hat festzustellen gesucht, ob das Blut unter einer Blutdrucksteigerung eine Eindickung erfährt oder nicht. Es ist ja von vornherein klar, daß

---

1) Siehe die Abhandlung von R. Klemensiewicz: „Die Pathologie der Lymphströmung" im Handbuch der Allgem. Pathologie von Krehl u. Marchand.

2) Bei Chordareizung steigt z. B. der Kapillardruck in der durch Atropin gelähmten Submaxillardrüse stark, dennoch erfolgt kein Lymphfluß [Heidenhain, Pflügers Arch. **5**, 309 (1872); Cohnheim, Vorlesungen über allg. Pathologie **1**, 393 (1882)].

mindestens durch die Nichtfiltrierbarkeit der Blutkörperchen eine Konzentrierung des Blutes infolge Filtration durch die Gefäßwände stattfinden muß; aber auch eine Eindickung durch Zunahme an gelösten Eiweißkörpern ist nach allen Erfahrungen über die Filtrierbarkeit von Eiweißlösungen durch tierische Membranen vorauszusehen[1]. In der Tat haben nun O. Heß[2] und Erb[3] gefunden, daß, wenn man mit Hilfe von Adrenalin ebenso prompte wie beträchtliche Blutdrucksteigerungen erzeugt, eine starke Zunahme der Blutkörperchenzahl bzw. der Trockensubstanz des Blutes die Folge ist; dadurch schien die Lehre von der Lymphbildung durch Filtration von neuem eine starke Stütze erhalten zu haben. Aber Asher[4] hat dagegen eingewendet, daß, wenn man statt auf chemischem auf mechanischem Wege, durch Kompression der Aorta in der vorderen Körperhälfte eines Tieres temporär eine starke Blutdrucksteigerung erzeugt, die Zusammensetzung des Blutes sich keineswegs ändert; ebensowenig findet eine Einengung des Blutes statt, wenn man durch elektrische Reizung der durchschnittenen Medulla oblongata oder durch Splanchnicusreizung[5] den Blutdruck im ganzen Körper in die Höhe treibt. Der Widerspruch, der durch dies Ergebnis zwischen den Adrenalinversuchen von Heß und Erb und denen von Asher geschaffen wird, löst sich nach Asher durch den Nachweis, daß das Adrenalin nicht bloß den Blutdruck steigert, sondern außerdem auch noch die Tätigkeit verschiedener Drüsen anregt, und daß diese Funktion aus Gründen, die später erörtert werden sollen, die Bluteindickung zuwege bringt[6]. Die scheinbar so natürliche Annahme, daß jede Steigerung des Kapillardruckes von einem Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe begleitet ist, findet also in diesen Versuchen keine Stütze.

Man könnte nun freilich noch weitere Versuche anführen, welche den Einfluß der Filtration doch deutlich zu domonstrieren scheinen. So transfundierte Magnus[7] größere Mengen Blut von einem Kaninchen in ein anderes, steigerte auf diese Weise den Blutdruck und fand,

---

[1] Siehe z. B. C. Schmidt, Pogg. Ann. d. Physik **99**, 337 (1856); A. F. Hertz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 347 (1906).

[2] O. Heß, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 128 (1903).

[3] Erb, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **88**, 36 (1906).

[4] Asher, Biochem. Zeitschr. **14**, 1 (1908).

[5] Böhm (unter Asher), Biochem. Zeitschr. **16**, 313 (1909).

[6] Siehe hierzu auch Lamson, Journ. of pharmacol. **16**, 125 (1920).

[7] Magnus, Arch. experm. Pathol. **45**, 210 (1901); siehe auch Bottazzi und Japelli, Biochem. Zeitschr. **11**, 331 (1908); ferner Höber in Korányi-Richters Handbuch l. c.

daß in wenigen Minuten ein großer Teil des transfundierten Blutes in die Gewebe übertritt, da der Hämoglobingehalt entsprechend stark ansteigt. Ferner ist oft konstatiert worden, daß eine starke Blutdrucksenkung durch kräftigen Aderlaß von Blutverdünnung gefolgt ist, welche auf einen Übertritt von Gewebswasser durch Rückfiltration bezogen zu werden pflegt. Aber angesichts der Ergebnisse, zu denen Asher bei seinen Versuchen kam, in denen unter der sehr einfachen Bedingung einer rein mechanischen Druckänderung der zu erwartende Effekt nicht eintrat, wird man Zweifel hegen, ob nicht auch die Versuche von Magnus einer komplizierteren Erklärung bedürfen, ähnlich wie die Versuche von Heß und Erb, und da Böhm (loc. cit.) Experimente anführt, nach denen die Blutverdünnung keine ganz regelmäßige Folge der Blutentziehung ist, wird man sich auch für diese Fälle mit der Erklärung noch abwartend verhalten müssen.

Diffusion und Osmose bei der Lymphbildung. Wenden wir uns nun den osmotischen und den Diffusionsvorgängen zu, welche als Folgen einer verschiedenen Zusammensetzung des Blutes und der Gewebsflüssigkeiten, die durch die Gefäßwände voneinander geschieden sind, auftreten können. Um die Bedeutung dieser Vorgänge als Funktion der Lymphbildung abzuschätzen, wollen wir wieder von künstlich übertriebenen Differenzen ausgehen und ihre Folgen betrachten.

Wenn man eine stark hypertonische Kochsalzlösung in die Blutbahn injiziert, so wird das Blut stark hydrämisch, d. h. sein Gehalt an Hämoglobin und an Eiweiß sinkt, offenbar indem sich ein kräftiger osmotischer Einstrom von Wasser aus den Geweben in die Gefäße etabliert[1]). Zu gleicher Zeit verschwindet aber auch Kochsalz aus der Gefäßbahn, es diffundiert entlang seinem Konzentrationsgefälle in die Gewebe hinein. Spritzt man andererseits eine hypotonische Lösung ein, so verschwindet reichlich Wasser aus der Blutbahn; ebenso tritt aber auch aus einer isotonischen Lösung, wenn auch weniger, Wasser ins Gewebe über, wie auch sowohl aus der hypotonischen wie aus der isotonischen Lösung Kochsalz ins Gewebe einwandert[2]). Diese letzten drei Fakten scheinen nun freilich mit den osmotischen Gesetzen

---

[1]) v. Brasol, du Bois-Reymonds Arch. 1884, 210; Klikowicz, ebenda 1886, 518; Dastre und Loye, Arch. de Physiol. 1889, 283; Hamburger, Zeitschr. f. Biol. 27, 259 (1890); Leathes, Journ. of physiol. 19, 418 (1896); Cohnstein, Pflügers Arch. 62, 58 (1896); Magnus, Arch. f. experim. Pathol. 44, 68 (1990); Demoor, Mém. Acad. roy. de Belg. Série II, Bd. 2 (1907); auch Arch. internat. de Physiol. 4, 340 (1906).

[2]) Magnus, loc. cit.

im Widerspruch zu stehen; denn es ist ja nicht unmittelbar einzusehen, warum die isotonische Lösung von den Geweben, deren Lymphe ungefähr den gleichen osmotischen Druck und ungefähr den gleichen Kochsalzgehalt hat wie das normale Blutplasma[1], resorbiert wird, und warum eine stark hypotonische Lösung, auch wenn ihr Kochsalzgehalt den des Blutes noch unterschreitet, doch Salz ans Gewebe abgibt.

Aber wir werden bei der Beobachtung dieses Verlaufes an die ganz ähnlichen Verhältnisse bei der Resorption aus dem Darm erinnert. Nun ergab sich dort, daß der Stoffaustausch so erfolgt, als ob Filtration, Diffusion und Osmose zu gleicher Zeit zusammenwirken; wir werden also etwas Ähnliches auch hier vor uns haben. Die filtrierende Komponente fanden wir dort in einer zellulären Triebkraft des Darms gegeben; auch hier werden wir in Anbetracht des Ergebnisses, zu dem wir eben bei der Untersuchung der Filtrationswirkung des Blutdruckes gekommen sind, vorderhand nicht umhin können, eine durch die Blutgefäßwand entwickelte Triebkraft anzunehmen[2].

Auch nach der Injektion von Lösungen anderer kristalloider Substanzen in die Blutbahn verhält sich die Gefäßwand so, als ob osmotische und filtrierende Kräfte durch sie hindurch wirkten. So ist nachgewiesen[3], daß Natriumsulfat, Natriumnitrat, Traubenzucker, Disacharide die Blutbahn verlassen und in die Gewebe, bzw. die abfließende Lymphe übergehen. Dabei richtet sich der Austritt nach der Diffusionsgeschwindigkeit, bzw. bei Durchspülung mit hypertonischen Lösungen vom gleichen osmotischen Druck bewegt sich um so mehr Gewebeflüssigkeit in die Blutbahn herüber, je kleiner die Diffusionsgeschwindigkeit ist[4].

Es ist ferner gezeigt[5], daß die ins Blut eingespritzten Fremdstoffe in der Lymphe niemals in einer Konzentration anzutreffen sind, welche höher liegt als ihre Konzentration im Blut unmittelbar nach der Injektion. Diese Konsequenz des Diffusionsgesetzes ist auch ziemlich einfach an dem Inhalt größerer mit Lymphe gefüllter Gewebsspalten zu prüfen; als solche kann man die vordere Augenkammer und den mit

---

[1] Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **30,** 143 (1894); Leathes, Journ. of physiol. **19,** 1 (1895).

[2] Siehe auch S. Weber, Arch. f. experim. Pathol. **65,** 389 (1911).

[3] Heidenhain, Pflügers Arch. **49,** 209 (1891); Leathes, Journ. of physiol. **19,** 1 (1895); Münzer, Arch. f. experim. Pathol. **41,** 74 (1898); E. Frey, Pflügers Arch. **177,** 110 (1919).

[4] A. Ellinger und P. Heymann, Arch. f. experim. Pathol. **90,** 336 (1921).

[5] Cohnstein, Pflügers Arch. **59,** 508 (1894); **60,** 291 (1894); **62,** 58 (1895); Osato, Tohoku Journ. of experim. med. **2,** 465 (1922).

Liquor cerebrospinalis gefüllten Subarachnoidalraum betrachten. Handelt es sich nämlich bei der Verteilung gelöster Stoffe bloß um Diffusion, so ist zu erwarten, daß, wenn man die Konzentration eines injizierten Stoffs in der Blutbahn für längere Zeit konstant hält, sich der Stoff etwa in der gleichen Konzentration auch im Kammerwasser und im Liquor finden sollte. Das Experiment ergibt, das dies durchaus nicht immer der Fall ist. So haben neuerdings de Haan und van Crefeld[1]) gefunden, daß im angenäherten Diffusionsgleichgewicht mit dem Blut Fluoreszein in Kammerwasser und Liquor in erheblich kleinerer Konzentration vorhanden ist als im Plasma. Dies ist aber einfach darauf zurückzuführen, daß das Fluoreszein zum Teil an die Plasmaeiweißkörper durch Adsorption gebunden wird, wie durch Ultrafiltration leicht zu zeigen ist, und der im Experiment gefundene Konzentrationsunterschied ist ungefähr so groß, wie bei freier Bewegung des nicht adsorbierten Anteils vermutet werden kann. So wie das Fluoreszein verhalten sich auch noch andere leichter adsorbierbare Stoffe, z. B. Fermente, verschiedene Farbstoffe, Alkaloide[2]). Einen ähnlichen Befund gibt nach de Haan und van Crefeld[3]) auch Traubenzucker, nur mit dem Unterschied, daß das Defizit gegenüber dem Blutzuckergehalt im Liquor noch größer ist als im Kammerwasser. Daß ein Defizit überhaupt vorhanden ist, erklären die Autoren durch ihre — freilich im Widerspruch mit manchen anderen befindliche — Feststellung, daß auch der Blutzucker nur zum Teil frei und zum Teil kolloidal gebunden ist und entsprechend von einem Ultrafilter zurückgehalten wird. Den noch weiter verringerten Gehalt des Liquor führen sie auf den tatsächlich bestehenden Konsum von Traubenzucker durch das Zentralnervensystem zurück[4])

Abermals etwas anders verhält sich nach de Haan und van Crefeld das Jodid. Dieses ist offenbar ganz frei gelöst im Plasma vorhanden; denn man findet in ihm und im Kammerwasser die gleiche Konzentration. Der Gehalt im Liquor ist freilich zu gleicher Zeit erheblich kleiner; die Autoren glauben das auf eine geringere Durchlässigkeit der Arachnoidea und eine daraus folgende Verzögerung der Gleichgewichtseinstellung zurückführen zu können.

---

[1]) de Haan und van Crefeld, Biochem. Zeitschr, **124,** 172 (1921).

[2]) Siehe hierzu auch Storm van Leeuwen u. von Szent-György, Journ. of pharm. **18,** 271 (1921).

[3]) de Haan u. van Crefeld, Biochem. Zeitschr. **123,** 191 (1921).

[4]) Siehe auch Depisch u. Richter-Quittner, Wien. Arch. f. inn. Med. **5,** 321 (1923). Zur Traubenzuckerverteilung siehe ferner Pollak, Wien. klin. Wochenschr. **27** (1914).

So weit befinden sich also die Beobachtungen über die Verteilung kristalloider Stoffe zwischen Blut und Gewebswasser in keinem Widerspruch mit dem Diffusionsgesetz. Scheinbar anders liegen die Dinge nach Analysen des *Cl*-Gehalts von Blutserum und Lymphe nach Hamburger[1]) und Carlson, Greer, Luckhardt und Becht[2]). Diese fanden nämlich, daß die Lymphe regelmäßig etwas mehr *Cl* enthält als das Serum, beim Hund z. B. im Mittel 0·426 % in der Lymphe gegen 0·396 % im Serum[3]). Es sieht also so aus, als würde durch irgendeinen energieliefernden Vorgang eine Konzentrationsarbeit geleistet. Wahrscheinlicher ist aber die Annahme, daß wir es hier mit dem Bestehen eines Donnangleichgewichts zu tun haben, indem die Gefäßwände als kolloidundurchlässige Dialysiermembranen eine eiweißreiche Elektrolytlösung, das Serum, von einer eiweißarmen Lösung, der Lymphe trennen. Wir können die Sachlage etwa mit einem Versuch von Rona und György[4]) vergleichen, in dem Serum, welches mit wechselnden Mengen von Essigsäure versetzt war, gegen Wasser dialysiert wurde. Dabei ergab sich, daß bei einer Reaktion $p_H > 4{\cdot}85$ im Diffusionsgleichgewicht der *Cl*-Gehalt im Serum kleiner war als in der Außenflüssigkeit, bei $p_H < 4{\cdot}85$ dagegen größer; $p_H = 4{\cdot}85$ entspricht ungefähr dem isoelektrischen Punkt des Serumeiweißes (S. 265). Folgende Tabelle enthält einige Daten aus dem angegebenen Versuch:

p_H	% *Cl* Serum	% *Cl* Außenflüssigkeit	p_H	% *Cl* Serum	% *Cl* Außenflüssigkeit
3·48	0·150	0·127	6·1	0·136	0·151
4·14	0·157	0·148	6·89	0·145	0·158
4·39	0·166	0·134	7·7	0·151	0·156

Es ist weiter der Austausch studiert worden, der sich vollzieht, wenn man auf künstliche Weise nicht die Zusammensetzung des Blutes, sondern die Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit verändert. Wie sich in dieser Hinsicht die bis zu einem gewissen Grade als große präformierte Gewebslücken aufzufassenden serösen Höhlen, die Pleura-, die Pericardial- und Peritonealhöhle verhalten,

[1]) Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **30,** 143 (1893).

[2]) Carlson, Greer u. Luckhardt, Americ. Journ. of physiol. **22,** 91 (1908); Carlson, Greer u. Becht, ebd. **22,** 104 (1908); Luckhardt, ebd. **25,** 345 (1910).

[3]) Über ähnliche Unterschiede zwischen Transudaten und Blutserum siehe Heineke u. Meyerstein, Arch. f. klin. Med. **90,** 101 (1907); R. Loeb, Atchley u. W. W. Palmer, Journ. of gen. physiol. **4,** 591 (1922).

[4]) Rona u. György, Biochem. Zeitschr. **56,** 416 (1913); siehe auch Rona, ebenda **29,** 501 (1910).

wenn man sie mit Lösungen füllt, ist schon früher (S. 756) erwähnt worden[1]). Von großem Interesse für die Analyse der Lymphbildung sind auch die Folgen der Injektionen ins Bindegewebe. Wessely[2]) spritzte Kochsalzlösungen von verschiedener Konzentration in das subkonjunktivale Bindegewebe und stellte fest, daß stark hypotonische Lösungen rasch resorbiert werden und zugleich an Kochsalzgehalt zunehmen, während stark hypertonische Lösungen durch Wasseranziehung ihr Volumen vermehren. In jedem Fall wird aus einer anisotonischen Lösung mehr und mehr eine isotonische, und die isotonische Lösung wird schließlich resorbiert. Man beobachtet also Vorgänge, die im wesentlichen durch Diffusion und Osmose zu erklären sind. Auch fremde Stoffe gehen, der Richtung des Konzentrationsgefälles gemäß, wenn man sie ins Gewebe einspritzt, vom Gewebswasser in die Blutbahn über; so zeigte Asher[3]) daß, wenn man in das Unterhautbindegewebe oder in die Bindegewebsspalten zwischen den Muskeln des Beines von einem Hund, welches allein noch durch die Arteria und Vena cruralis mit dem übrigen Körper in Verbindung steht, eine Jodnatriumlösung injiziert, alsbald das Salz im Blut nachzuweisen ist. Es ist anzunehmen, daß für die Geschwindigkeit des Übertritts dieser körperfremden Stoffe ihre Diffusionsgeschwindigkeit, bzw. die Viskosität ihrer Lösungen in Betracht kommt. Ferner spielt die Lipoidlöslichkeit oder die Oberflächenaktivität der Stoffe eine Rolle; so wird eine Harnstofflösung aus Bauchhöhle und subkonjunktivalem Bindegewebe rascher resorbiert als Lösungen lipoidunlöslicher Stoffe, wie Traubenzucker oder Rohrzucker, beim gleichen osmotischen Druck (Roth, Wessely. Siehe auch S. 759, Anm. 1). Entsprechend entsteht nach intravenöser Infusion von hypertonischer Traubenzuckerlösung eine viel stärkere Hydrämie als nach entsprechender Infusion von Harnstofflösung (Lazarus Barlow[4])).

---

[1]) Siehe hierzu auch: Starling u. Tubby, Journ. of physiol. **16**, 140 (1894); Orlow, Pflügers Arch. **59**, 170 (1895); Leathes u. Starling, Journ. of physiol. **18**, 106 (1895); Hamburger, Arch. f. Physiol. 1895, 281; W. Roth, ebenda 1899, 416; O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **37**, 443 (1899); Fleisher u. L. Loeb, Journ. of experim. Medic. **12**, 288 u. 487 (1910).

[2]) Wessely, Arch. experim. Pathol. **49**, 412 (1903).

[3]) Asher, Zeitschr. f. Biol. **29**, 247 (1893). Siehe auch Starling, Journ. of physiol. **19**, 312 (1895) u. **24**, 317 (1899).

[4]) Lazarus Barlow, Journ. of physiol. **19**, 418 (1896). — Bei dieser Gelegenheit der Erörterung der Permeabilität von Geweben für lipoidlösliche Stoffe sei auch auf die interessante Diskussion über die Durchgängigkeit der Lunge für Ammoniak verwiesen. Siehe dazu: Magnus, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm.

In charakteristischer Weise sind die Eiweißkörper an dem Austauch zwischen Blut und Gewebe beteiligt. Injiziert man ins Bindegewebe Blutserum, so schaltet man damit angenähert alle Konzentrationsdifferenzen, also die osmotischen und Diffusionskräfte, die zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit wirken können, aus; trotzdem erfolgt, wenn auch nur langsam, eine Aufnahme in die Blutbahn, bzw. in die Lymphbahnen; es müssen also treibende Kräfte vorhanden sein. Dieser Übergang ist beobachtet, sowohl wenn das Serum in die Bauchhöhle eingespritzt wurde (Orlow loc. cit.), als auch nach Injektion ins Bindegewebe (Wessely loc. cit.). Als treibende Kräfte können mehrere Faktoren erörtert werden. Von Hamburger[1]) ist gezeigt worden, daß die Resorption aus der Bauchhöhle durch mäßigen hydrostatischen Druck beschleunigt werden kann. Etwas dem Vergleichbares ist für das Bindegewebe in der natürlichen Gewebespannung gegeben[2]), welche durch die Anwesenheit elastischer Elemente stets vorhanden ist; dieser Gewebsturgor ist mit der Turgeszenz bei den Pflanzen vergleichbar, welche ja auch (siehe S. 389ff.) auf elastischer Spannung, nämlich der der Zellulosehäute beruht. Es ist jedoch bisher nicht gezeigt worden, daß dank dieser Spannung ein Druckgefälle vom Gewebe in die Gefäße hinein besteht. Da Serum und Blutplasma in ihrem Eiweißgehalt differieren, so ist aber ferner zu bedenken, daß bei der Serumresorption aus dem Bindegewebe auch osmotische Druckkräfte in Frage kommen. Starling[3]) hat nämlich gezeigt, daß, wenn Serum und Wasser durch eine für Eiweiß undurchlässige Gelatinemembran hindurch miteinander ins Diffusionsgleichgewicht gebracht werden, von Seiten der Serumeiweißkörper ein osmotischer Druck von 30—40 mm *Hg* ausgeübt wird. Für den Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe hat er daraufhin folgende Vorstellung entwickelt: in den Arteriolen und dem zunächst an sie anschließenden Kapillarabschnitt kann durch den Blutdruck eine eiweißfreie Lösung ins Gewebe abgepreßt werden[4]); darauf folgt aber ein Gefäßabschnitt, in dem der Blutdruck durch den entgegenwirkenden osmotischen Druck der Eiweißkörper kompensiert

---

48, 100 (1902); Höber, Pflügers Arch. **147,** 87 (1912); Magnus, Sorgdrager u. Storm van Leeuwen, ebenda **155,** 275 (1914); Herzfeld u. Klinger, ebenda **173,** 385 (1918); Lipschitz, ebenda **176,** 1 (1919); Liljestrand, de Lind van Wijngaarden u. Magnus, ebenda **196,** 247 (1922).

[1]) Hamburger, Arch. f. Physiol. 1896, 302.

[2]) Landerer, Die Gewebsspannung. Leipzig 1884; siehe ferner R. Klemensiewicz loc. cit.

[3]) Starling, Journ. of physiol. **19,** 312 (1896) und **24,** 317 (1899).

[4]) Siehe dazu F. H. Scott, ebenda **50,** 157 (1916).

wird, und noch weiter gegen die Venen zu überwiegt der osmotische Zug über den Blutdruck, so daß Gewebswasser in die Blutbahnen zurückgesogen wird. Inwieweit diese schematische Betrachtung der Wirklichkeit entspricht, ist nicht ausgemacht und ist besonders auch zweifelhaft, solange die Bedeutung der filtrierenden Funktion des Blutdrucks nicht recht abgeschätzt werden kann. Ungeachtet dessen kann man aber mit dem durch die Gegenwart des Eiweißes bedingten osmotischen Druck als mit einer Kraftkomponente des Flüssigkeitsaustauschs wohl rechnen und für ihre Wirksamkeit eine Reihe von Beobachtungen anführen. So hat Bayliss[1]) nachgewiesen, daß für die Zwecke der intravenösen Infusion einer Salzlösung nach einem schweren Blutverlust der Zusatz eines Kolloids von großem Vorteil ist; er gab dafür 7 % Gummi arabicum an. Infundiert man die Lösung ohne den Kolloidzusatz ins Blut, so erniedrigt man zugleich den normalen Kolloiddruck, schwächt damit die Gegenwirkung gegen den Blutdruck ab, begünstigt also den Austritt der Lösung aus der Blutbahn. Auch hypertonische Salzlösungen sind nicht so wirksam wie die Gummisalzlösung, weil der Salzüberschuß zu rasch durch die Gefäßwände fortdiffundiert. A. Ellinger und P. Heymann[2]) zeigten, daß Froschschenkel bei Durchströmung mit Ringerlösung viel leichter ödematös werden als bei Transfusion von Serum, während umgekehrt, wenn man einerseits Serum, andrerseits damit isotonische Ringerlösung ins Gewebe der Schenkel injiziert und danach die Gefäße mit Froschringer durchspült, das Bein, das das Serum enthält, stärker anschwillt. Ferner beobachteten Molitor und E. P. Pick[3]), daß, wenn man Kaltfröschen 5—8 ccm Ringerlösung in Brust- und Bauchlymphsack spritzt, das Ausgangsgewicht durch Ausscheidung schon binnen eines Tages wiedergewonnen wird, während, wenn man der Ringerlösung etwas Kolloid, Gelatine, Serum, Stärke, Gummi zufügt, die Gewichtsstörung viele Tage lang bestehen bleibt. Schade und Menschel[4]) ahmten dies Verhalten im Modell nach, indem sie Stücke von Nabelschnur als Repräsentanten eines Organs in physiologischer Kochsalzlösung, in damit isotonischem Serum und in Serum, dessen Eiweißgehalt angereichert war, quellen ließen; es zeigte sich, daß die Quellung in der ersten Lösung am stärksten, in der dritten am schwächsten ist. Kommen wir nun schließlich nochmal auf die Resorption des ins Ge-

---

1) Bayliss, Journ. of pharmacol. **15**, 29 (1920).

2) A. Ellinger und P. Heymann, Arch. f. experim. Path. **90**, 336 (1921); siehe auch Helmuth Freund (unter Ellinger), ebenda **95**, 206 (1922).

3) Molitor und E. P. Pick, Klin. Wochenschr. 1, Nr. 16 (1922).

4) Schade und Menschel, Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 279 (1923).

webe injizierten Serums zurück, von der wir ausgingen, so können wir nach dem Gesagten dafür unter anderem den osmotischen Überdruck von Seiten des Blutplasmas in Anspruch nehmen, der aus dem Plus an gelösten Eiweißkörpern resultieren muß.

Schließlich ist aber auch noch daran zu erinnern, daß für die interstitielle Resorption wohl auch noch ein ganz andersartiges Moment, die Kontraktilität der Lymphgefäße in Betracht kommt, vermöge deren Lymphe vom Gewebe fortgetrieben, also Flüssigkeit aus dem Gewebe abgesogen werden kann (A. Heller[1]).

Organarbeit und Lymphbildung. Auch unter natürlichen Bedingungen müssen dank dem Stoffwechsel der Zellen unaufhörlich Bewegungen von gelösten Stoffen und von Wasser zwichen Blut und Lymphe hin und her gehen (siehe S. 45), in ähnlicher Weise, wie wir sie nach Herstellung künstlicher Konzentrationsdifferenzen in übertriebenem Maße zustande kommen sahen. Besonders in den Organen der Tiere können wir den Effekt dieses Stoffwechsels, summarisch betrachtet, zunächst in einer steten Neuschaffung von osmotischem Überdruck in den Organen erblicken. Denn in den tierischen Zellen werden ja im allgemeinen chemische Verbindungen von sehr komplizierter Beschaffenheit, wie die Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette, in zahlreiche einfache Bestandteile zerlegt, so daß an Stelle weniger großer Moleküle viele kleine treten; die Folge muß, wenn nichts weiter passiert, eine stete Steigerung des osmotischen Druckes der Organe sein. Man kann sich von diesem Einfluß des Stoffwechsels auf folgende Weise eine gewisse Anschauung verschaffen[2]: wenn man einem Kaninchen oder einem Hunde beide Nieren exstirpiert, so steigt innerhalb weniger Stunden der osmotische Druck des Blutes erheblich, die Gefrierpunktserniedrigung wächst z. B. von 0·6 bis zu 0·75° an. Dies kann nicht allein darauf beruhen, daß dem Blute vom Intestinaltrakt her lösliche Stoffe in größerer Menge zugeführt werden, die gewöhnlich durch die Tätigkeit der Nieren entfernt werden; denn die Drucksteigerung kommt auch dann zustande, wenn man die Tiere einige Tage vor der Operation hungern läßt. Die Steigerung rührt größtenteils davon her, daß die Stoffwechselendprodukte vom Ort ihrer Bildung, wo sie sich zunächst anhäufen, mehr und mehr in die Blutbahn einwandern und nun nicht, wie sonst, von den Nieren eliminiert werden.

[1] A. Heller, Zentralbl. f. d. mediz. Wiss. 1869, Nr. 35; Zentralbl. f. Physiol. **25**, 375 (1911); Lieben, ebenda **24**, 1164 (1911).

[2] v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Mediz. **33**, 1 (1897); Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 5.

Während durch dieses Experiment der Ausgleich natürlich entstandener osmotischer Druckdifferenzen zwischen Blut und Gewebe durch Diffusion demonstriert wird, läßt sich durch andere Beobachtungen auch die dem natürlichen Diffusionsstrom entgegengerichtete Osmose nachweisen. Schon Claude Bernard[1]) machte die Angabe, daß eine tätige Drüse dem durchströmenden Blut Wasser entzieht, und Ranke[2]) gab das gleiche für den tätigen Muskel an. Die Angabe von Ranke ist durch Buglia[3]) in gewissem Maße bestätigt worden; er tetanisierte umfangreiche Gebiete der Muskulatur von Hunden durch den elektrischen Strom und fand danach eine Vergrößerung der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes. Direkter wurde die Erhöhung des Wasseranziehungsvermögens der Muskeln durch die Tätigkeit von C. Schwarz[4]) demonstriert; er zeigte, daß, wenn man an einem Froschschenkelpaar den einen Ischiadicus 10—15 Minuten lang elektrisch reizt, dann beide Gastrocnemii herauspräpariert und in isotonische Kochsalzlösung hängt, das Gewicht des tätig gewesenen Muskels rasch steigt, während der ruhend gebliebene Muskel nur ganz langsam an Gewicht zunimmt[5]). Der Angabe von Claude Bernard analog ist die Beobachtung von Bottazzi und Enriquez[6]), daß die Speicheldrüsen von Octopus, wenn man sie herausnimmt, in Meerwasser einhängt und dann elektrisch reizt, Wasser anziehen.

Nun ist mit diesen Versuchen noch nicht bewiesen, daß der Flüssigkeitsstrom, der in die Organe durch ihre Tätigkeit gelenkt wird, ein bloßer osmotischer Strom ist. So wenig bezweifelt werden kann, daß im allgemeinen mit dem Funktionieren ein Abbau größerer Moleküle in eine größere Anzahl kleinerer Moleküle einhergeht, so daß ein osmotisches Gefälle entsteht, so dürfte ebenso sicher auch eine Vergrößerung der Quellbarkeit der Organkolloide sein. Im Stoffwechsel werden ja stets Säuren produziert, vor allem Kohlensäure, und wir haben früher (Kap. 5) erfahren, wie stark die Quellbarkeit hydrophiler Kolloide durch Säuren gesteigert werden kann; es ist auch mehrfach nachgewiesen worden, daß allein die Kohlensäure der Luft schon genügt, um die Quellung von in destilliertem Wasser liegenden quellbaren Kolloiden zu erhöhen. Speziell für den Muskel ist aber ein hoher Grad von Wahrscheinlichkeit dafür vorhanden, daß die bei seiner Betätigung reichlich gebildete Milchsäure Quellung verursacht; dies wird in Kapitel 12 bei der Besprechung der Arbeitsfähigkeit der Muskeln genauer erörtert werden. Der Säurebildung und der sich anschließenden Quellung mag also ein mehr oder weniger er-

---

1) Cl. Bernard, Phénomènes de la vie. 2. Aufl. **1**, 169 (1885).
2) Ranke, Der Tetanus. Leipzig 1865 und Physiologie 1868, 89.
3) Buglia, Biochem. Zeitschr. **6**, 158 (1907).
4) C. Schwarz, Biochem. Zeitschr. **37**, 34 (1911).
5) Siehe auch Cooke, Journ. of physiol. **20**, 137 (1898).
6) Bottazzi und Enriquez, Archives italiennes de biol. **35**, 169 (1901).

heblicher Anteil an dem Zustandekommen der Flüssigkeitsströmungen im Körper zuzuschreiben sein.

Asher hat nun die wichtige Beobachtung gemacht, daß mit der Erhöhung des Stoffwechsels eines Organes auch ein vermehrter Ausfluß von Lymphe aus seinen Lymphgefäßen Hand in Hand geht, daß also die Lymphe ein Produkt der Arbeit der Organe ist. Im Anschluß an das soeben Erörterte wird man sich dieses Faktum am ersten so erklären, daß durch das Wasser, das bei erhöhter Funktion osmotisch und kolloidchemisch von den Zellen angesogen wird, der Turgor der Organe (siehe S. 782) steigt, und daß die unter dem Turgeszenzdruck stehende Flüssigkeit dann mitsamt den Stoffwechselprodukten in Richtung des kleinsten Widerstandes in die Lymphgefäße entweicht.

Für die Existenz dieses Zusammenhanges zwischen Organarbeit und Lymphbildung kann man hauptsächlich folgendes anführen:

1. Reizt man bei einem Hunde die Chorda, so sezerniert die Submaxillaris, und zu gleicher Zeit fließt in vermehrtem Maße Lymphe aus den Lymphbahnen der Drüse. Da mit der Chordareizung auch eine stärkere Durchblutung der Drüse einsetzt, so könnte man auf diese und nicht auf die Arbeit der Drüse die Lymphbildung abschieben. Aber wie schon früher (S. 775) erwähnt wurde, kommt die Erhöhung der Durchblutung bei Chordareizung auch dann zustande, wenn die Drüse zuvor mit Atropin gelähmt wurde; dann erfolgt aber keine Produktion von Lymphe (Asher und Barbèra)[1].

2. Derselbe Konnex zwischen Drüsentätigkeit und Lymphfluß läßt sich auch an der Leber und am Pankreas nachweisen. Vermehrt man durch intravenöse Injektion von taurocholsaurem Natrium oder von Hämoglobin die Gallenbildung, so nimmt die Leberlymphe zu, ohne daß etwa gleichzeitig auch der Blutdruck ansteigt[2]. Oder regt man die Tätigkeit des Pankreas durch Einspritzung von Sekretin[3]) oder vom Magen aus durch Infusion einer 1%igen Salzsäurelösung an[4], so steigert sich ebenfalls der Lymphfluß.

3. Nach Hamburger[5]) fließt aus dem Halslymphgefäß eines Pfer-

---

[1]) Asher und Barbèra, Zeitschr. f. Biologie 36, 154 (1897).

[2]) Bainbridge, Journ. of physiol. 28, 204 (1902). Siehe auch: Asher, Zeitschr. f. Biologie 37, 261 (1898).

[3]) Mendel und Thacher, Amer. Journ. of physiol. 9, 15 (1903). Siehe auch: Bainbridge, Journ. of physiol. 32, 1 (1904).

[4]) Asher und Busch, Zeitschr. f. Biologie 40, 333 (1900).

[5]) Hamburger, Zeitschr. f. Biologie 30, 143 (1893).

des mehr Lymphe, wenn das Tier sich bewegt, d. h. wenn Rumpf- und Beinmuskeln arbeiten, während gleichzeitig der Karotidendruck sinkt. Moussu[1]) erklärt diese Erscheinung aus der inneren (statischen) Arbeit der Kopf- und Halsmuskeln, welche bei Bewegungen des übrigen Körpers mitinnerviert werden.

Ob die bekannte lymphtreibende Wirkung einiger besonderer Substanzen, auf welche Heidenhain[2]) zuerst die Aufmerksamkeit lenkte, wie Pepton, Krebsmuskel-, Blutegel-, Erdbeerextrakt und anderes, auch mit der Erhöhung des Stoffwechsels von Organen, besonders der Leber, in Zusammenhang gebracht werden kann[3]), ist strittig[4]).

Die These vom Zusammenhang zwischen Lymphbildung und Organarbeit scheint auch mit einer Reihe weiterer Beobachtungen gut übereinzustimmen. Es ist nämlich von Hamburger[5]), Leathes[6]) und anderen festgestellt worden, daß der osmotische Druck der Lymphe, gemessen durch die Gefrierpunktserniedrigung, gewöhnlich etwas höher ist, als der des Blutserums. Freilich kann der Unterschied auch fehlen (Carlson, Greer und Luckhardt)[7]). Wenn er aber vorhanden ist, so kann er als ein Zeichen für den Zerfall in den arbeitenden Organen genommen werden, der den osmotischen Einstrom von Flüssigkeit aus der Blutbahn in die Organe bedingt hat.

Sekretion; osmotischer Druck einiger Sekrete. Wenden wir uns schließlich der letzten Etappe zu, welche der eingangs erwähnte Lösungsstrom auf seiner Passage durch den Körper durchschreitet; wir kommen damit zu dem Übergang von Lösungsmittel und gelösten Stoffen in die Ausführungsgänge der Drüsen, zu dem Sekretionsprozeß.

Über die Art der Kräfte, welche den Lösungsstrom auf dieser letzten Strecke in Bewegung setzen, sowie über die Art der Permeabilität des Drüsengewebes können wir diesmal schon allein durch den Vergleich der Blutflüssigkeit und der Sekrete miteinander ein gewisses Urteil gewinnen. Wir wollen diesen Vergleich der genaueren Analyse des Sekretionsvorganges vorausschicken.

---

1) Moussu, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **52,** 541 (1900).

2) Heidenhain, Pflügers Arch. **49,** 209 (1891).

3) Asher und Barbèra, Zeitschr. f. Biologie **36,** 154 (1897); Asher und Busch, ebenda **40,** 333 (1900); Kusmine (unter Asher), ebenda **46,** 3 (1905).

4) Ellinger, Hofmeisters Beitr. **2,** 297 (1902); Bainbridge, Journ. of physiol. **28,** 204 (1902); Asher, Zentralbl. f. Physiol. 1902, Heft 7.

5) Hamburger, Zeitschr. f. Biologie **30,** 143 (1893).

6) Leathes, Journ. of physiol. **19,** 1 (1895).

7) Carlson, Greer und Luckhardt, Amer. Journ. of physiol. **22,** 91 (1908).

Am allgemeinsten werden die gegenseitigen Beziehungen durch die osmotischen Drucke charakterisiert, welche etwa als Gefrierpunktserniedrigungen meßbar sind. Bei den Sekreten der Warmblüter sind die folgenden Werte ermittelt worden:

Sekret	Δ	Herkunft
Speichel	0·090—0·240	Mensch [1]
	0·19 —0·49	Submaxillaris vom Hund; durch Nervenreiz [2]
Magensaft	0·46 —0·54	Mensch; aus einer Fistel durch Scheinfütterung [3]
	0·49 —0·638	Hund; aus einer Fistel durch Scheinfütterung [4]
Galle	0·54 —0·61	Mensch; aus Fisteln [5]
Pankreassaft	0·60 —0·67	Hund; aus einer Fistel [6]
Darmsaft	0·62	Mensch; aus einer Fistel [7]
	0·641	Hund; Mittelwert [8]
Schweiß	0·13 —0·655	Mensch [9]
Milch	0·589	Mensch [10]
	0·55 —0·57	Kuh [11]
Harn	0·075—2·6	Mensch [12]
Liquor cerebrospinalis	0·56 —0·61	Mensch [13]
Spermaflüssigkeit	0·55 —0·6	Mensch, Pferd [14]

[1]) Bönniger, Arch. f. experim. Pathol. **50,** 76 (1903); Brunacci, Arch. di Fisiol. **8,** 421 (1910), auch **6,** 153 (1909).

[2]) Fano und Bottazzi, Arch. ital. de biol. **26,** 45 (1896); Nolf, Travaux du labor. de Physiol. de Liège **6,** 225 (1896—1901); Asher und Cutter, Zeitschr. f. Biol. **40,** 535 (1900); Jappelli, ebenda **51,** 42 (1908).

[3]) Kaznelson, Pflügers Arch. **118,** 327 (1907); Sommerfeld, Biochem. Zeitschr. **9,** 352 (1908).

[4]) Rosemann, Pflügers Arch. **118,** 462 (1907).

[5]) Brand, Pflügers Arch. **90,** 491 (1902); Bonanni, Arch. di Farmacol. **1,** 511 (1902); Strauss, Berl. Klin. Wochenschr. 1903, Nr. 12; Bernstein, Pflügers Arch. **109,** 307 (1905).

[6]) Zunz, Arch. internat. de physiol. **8,** 181 (1909); Pincussohn, Biochem. Zeitschr. **4,** 484 (1907).

[7]) Hamburger und Hekma, Journ. de physiol. et pathol. génér. **4,** 805 (1902).

[8]) Bottazzi und Gabrieli, Arch. internat. de physiol. **3,** 156 (1905).

[9]) Strauss, Fortschritte der Medizin **19,** 21 (1901); Brieger und Disselhorst, Deutsche med. Wochenschr. **29** (1903).

[10]) Koeppe nach Hamburger, Osmot. Druck und Ionenlehre II, 456.

[11]) Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **27,** 259 (1890); Beckmann, Forschungsberichte f. Lebensmittel u. Hygiene **1,** 421 (1894); Koeppe, Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1898.

[12]) Dreser, Arch. f. experim. Pathol. **29,** 303 (1892); v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Medizin **33,** 1 (1897); Lindemann, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **65,** 1 (1900); Mac Callum und Benson, Journ. of biol. Chem. **6,** 87 (1909).

[13]) Depisch und Richter-Quittner, Wien. Arch. f. inn. Med. **5,** 321 (1923).

[14]) Slowtzoff, Compt. rend. Soc. biol. 79, Nr. 5 (1916); Yamane, Journ. of Agriculture, Hokkaido University **9,** 161 (1921).

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß Milch, Galle, Liquor cerebrospinalis und Spermaflüssigkeit ungefähr denselben osmotischen Druck haben wie das Blut; ebenso wie beim Blut sind auch die Grenzen, innerhalb deren die Druckwerte schwanken, bei diesen Sekreten ziemlich nahe beieinander gelegen. Speichel, Magensaft und Schweiß sind demgegenüber viel variabler zusammengesetzt; in den meisten Fällen sind diese Sekrete schwächer konzentriert als das Blut. Beim Harn bewegen sich die osmotischen Konzentrationen über ein außerordentlich weites Gebiet, der Harn kann sowohl stark hypotonisch wie stark hypertonisch sein; beim Menschen ist er für gewöhnlich, wie wir noch sehen werden, hypertonisch. Auch Pankreassaft und Darmsaft scheinen meist etwas hypertonisch zu sein.

Wenn man nun nichts weiter beachtete als diese Zahlenwerte, so würde man aus ihnen schließen können, daß etwa zur Bildung von Milch und Galle aus Blut ein Aufwand osmotischer Arbeit nicht notwendig ist, wohl aber meistens zur Bildung der übrigen Sekrete; indessen wäre dieser Schluß verfrüht. Denn sobald man durch chemische Analysen die Partialkonzentrationen von Milch und Galle feststellt, entdeckt man, daß auch bei Übereinstimmung in der molekularen Totalkonzentration mit dem Blut in den Partialkonzentrationen die größten Differenzen bestehen. Daß das so sein muß, ergibt sich schon, wenn man die spezifischen Komponenten beachtet, die diese Sekrete neben den Blutbestandteilen, namentlich den Blutsalzen, enthalten. Die 4—5 % Milchzucker der Kuhmilch machen schon über ein Drittel von ihrem gesamten osmotischen Druck aus; also müssen auf alle Fälle die löslichen Bestandteile des Blutes in der Milch einen um ein Drittel geringeren Druck ausüben als im Blut, es muß also bei der Bildung der Milch an diesen Blutbestandteilen eine osmotische Arbeit geleistet werden; die Milch ist demnach keinesfalls bloß ein Blutfiltrat, dem einige spezifische Substanzen von der Drüse zugesetzt wurden. Man kann sich aber auch leicht davon genauer überzeugen, daß ein Sekret, dessen osmotischer Druck mit dem des Blutes übereinstimmt, nicht etwa das einfachste, mit den geringsten Anforderungen herstellbare Produkt der Drüsen ist, daß vielmehr diese Identität der Drucke ein offenbar zu bestimmten Zwecken angestrebtes Ziel ist, dessen Erreichung besondere Arbeit erfordert. Bei der Milch existiert z. B. eine gewisse Reziprozität in den Prozentgehalten an Milchzucker und Asche (Söldner), welche es bedingt, daß trotz wechselnder Partialkonzentrationen die Totalkonzentration ungeändert bleibt; für die Kuhmilch z. B. ergeben die Analysen folgendes:

Proz. Asche	Proz. Milchzucker	Proz. Asche	Proz. Milchzucker
0·67	5·4	0·76	4·6
0·69	4·4	0·77	4·6
0·71	4·8	0·86	3·5
0·72	4·5	0·87	2·1
0·74	4·8	0·93	3·3

Bei der Galle scheint ein ähnliches Abhängigkeitsverhältnis zwischen Kochsalzgehalt und Gehalt an Trockensubstanz zu bestehen[1]). Die Blutflüssigkeit, welche ja auf alle Fälle die Hauptgrundlage für jedes Sekret abgibt, wird also in verschiedener und ganz bestimmter Weise von der Drüse umgearbeitet.

Die Tätigkeit der Drüse ist aber noch komplizierter, als es selbst hiernach erscheint. Denn so weit könnte man ja die Tatsachen in der Art auslegen, daß die Milchdrüse und die Leber die Blutflüssigkeit mehr oder weniger verdünnen, und daß sie dann dieser Lösung die spezifischen Produkte ihrer Tätigkeit bis zur Isotonie mit dem Blute zusetzen. Aber sobald man die einzelnen Daten der chemischen Analyse ansieht, dann zeigt sich, daß diejenigen Sekretkomponenten, welche auch im Blut vorkommen, im Sekret in ganz neuen Mengenverhältnissen enthalten sind; es sei etwa an Bunges bekannte Analysen der Blut- und Milchasche erinnert, aus denen sich direkt ergibt, daß die Milchdrüse jedem einzelnen Aschenbestandteil ihres Sekretes eine ganz bestimmte Konzentration erteilt.

So folgt also schließlich, daß die Herstellung der blutisotonischen Sekrete mindestens keine einfachere Leistung ist, als die der anisotonischen. Denn diese unterscheiden sich nur eben durch die Anisotonie von jenen. Der Harn des Menschen ist z. B., wie schon gesagt, gewöhnlich hypertonisch, er besteht ferner stets so gut wie ausschließlich aus Stoffen, welche auch im Blut vorkommen; denn die Neubildung spezifischer Substanzen in der Niere ist ja von ganz untergeordneter Bedeutung. Aber der hypertonische Harn enthält keineswegs die einzelnen Blutbestandteile in einer soundso vielmal höheren Konzentration, als das Blut; denn wenn z. B. der Kochsalzgehalt des Blutes von 0·58% im Harn auf 1·1% steigt, so verdoppelt sich nicht nur der Harnstoffgehalt des Blutes im Harn, sondern er wächst von 0·05% bis zu 2·3% an, und zugleich sinkt der Gehalt an Traubenzucker von 0·1—0·15% auf Spuren ab, um nur in pathologischen Fällen ganz unverhältnismäßig, eventuell auf 10% anzuwachsen. Wir finden also,

[1]) Brand, Pflügers Arch. 90, 506 (1902).

daß hier geradeso, wie bei der Herstellung der blutisotonischen Sekrete, an jedem einzelnen Bestandteil des Blutes eine bestimmte osmotische Arbeit vollzogen wird. Bei dem eben gewählten Beispiel der Harnbildung handelt es sich vorwiegend um die Herstellung größerer Konzentrationen; indessen muß die Niere auch zu der entgegengerichteten Arbeitsleistung befähigt sein, wie ja schon aus den angeführten Daten für die normalen Traubenzuckergehalte hervorgeht, wie es sich aber auch daraus ergibt, daß der Harn des Menschen gelegentlich auch eine stark hypotonische Lösung darstellen kann.

So ist also nach dieser allgemeinen Erörterung die osmotische Arbeit ein generelles und hervorstechendes Merkmal der Drüsentätigkeit, und von dieser Leistung wird im folgenden auch ganz vorwiegend die Rede sein. Imponierender ist freilich in vielen Fällen die Bildung spezifischer Produkte durch die Drüsen. Das wird aber hier unerörtert bleiben, weil es sich dabei vorläufig mehr um chemische als um physikochemische Fragen handelt. Deshalb ist auch die Darstellung der Drüsentätigkeit hier auf die Erörterung der Nierensekretion beschränkt; sie besteht ja fast ausschließlich in der Leistung von osmotischer Arbeit, die Bildung spezifischer Sekretbestandteile tritt in den Hintergrund. Freilich wird sich zeigen, daß es auch mit Hilfe der physikalisch-chemischen Methoden bisher ebenso wenig gelungen ist, wie mit den sonst verwendeten Hilfsmitteln, Aufschluß über die Natur der die Sekretionsarbeit leistenden Kräfte zu erlangen; die physikalische Chemie hat nur zur genaueren Definierung und zur Lokalisierung der Arbeit etwas beizutragen vermocht. Schon aus dem Grunde ist die Darstellung der Physiologie der Nieren hier ganz knapp gefaßt.

Nierensekretion; die mikroskopische Analyse der Harnbildung. Wie bei kaum einem anderen Organ werden die Vorstellungen von der Art der Betätigung durch die mikroskopische Betrachtung so angeregt wie bei der Niere. Struktur und Blutversorgung der Glomeruli legen es nahe, an eine Abscheidung eines größeren oder kleineren Bruchteils der Harnflüssigkeit aus dem Blut durch eine einfache passive Filtration zu denken; dagegen weisen die auffallenden Unterschiede im Bau des Epithels entlang den Harnkanälchen, insbesondere die Kennzeichen des Drüsenepithels bei den Zellen der Tubuli contorti im Vergleich zu dem der Bowmanschen Kapsel auf eine aktive Rolle der ersteren hin, die darin bestehen müßte, irgendwie für die Herstellung der charakteristischen Partialkonzentrationen des Harns zu sorgen. Dies könnte unter der Voraussetzung, daß der „provisorische Harn" (E. Frey), der von den Glomeruli aus in die Harnwege übertritt, ein bloßes Filtrat

der Blutflüssigkeit ist, entweder dadurch geschehen, daß das Epithel geeignete Quantitäten von Wasser und von gelösten Stoffen ins Blut zurückresorbiert, oder auch dadurch, daß das Epithel die „harnfähigen“ Stoffe zu dem Kanälcheninhalt hinzusezerniert. Das Bild könnte freilich noch dadurch kompliziert werden, daß auch die Glomeruli nicht bloß sozusagen als toter Filtrierapparat fungieren, sondern daß ihre Zellen ebenfalls aktiv, Arbeit leistend eingreifen und die aus ihnen übertretende Flüssigkeit zu einem Sekret stempeln. Filtration, Rückresorption, Sekretion sind dementsprechend die Schlagworte, mit denen seit Jahrzehnten in den verschiedenen Theorien der Harnbildung die eine oder andere Triebkraft in den Vordergrund gerückt worden ist, und die auch heute immer wieder in dem noch wenig geklärten Streit der Meinungen gebraucht werden.

Das mikroskopische Präparat der Niere, von dem wir ausgingen, kann nun dabei selber in mannigfacher Weise Auskunft geben, wenn man den Weg sichtbar zu machen versucht, den die einzelnen Stoffe von der Blutbahn aus in die Harnwege hinein einschlagen. Chrzonszczewsky[1]), von Wittich[2]) und Heidenhain[3]) haben vor allem die Methode der Vitalfärbung eingeführt, indem sie die Ausscheidung von in die Blutbahn injiziertem Farbstoff verfolgten. Zu bedenken ist dabei allerdings, daß es sich um die Einverleibung von Fremdstoffen handelt, für deren Absonderung derselbe Weg postuliert wird, wie für die normalen harnfähigen Stoffe. Aber das Färbungsbild belehrt darüber, daß die Nieren auch an den Fremdstoffen, wofern diese sonst im großen Ganzen indifferent sind, ihre spezifische Konzentrationsarbeit leisten, und daher ist man doch wohl berechtigt, von dem Verhalten der Farben auf das der Normalstoffe zurückzuschließen.

Wenn man, wie in den klassischen Versuchen von Heidenhain, einem Säugetier indigschwefelsaures Natrium intravenös injiziert, so findet man kurze Zeit darauf in der Niere folgendes: die Glomeruli erscheinen im allgemeinen farblos, die Epithelien der Tubuli contorti sind dagegen blau gefärbt, während die der Tubuli recti keine Farbe aufgenommen haben. In den Lumina der Kanälchen, besonders im Mark, sieht man den Farbstoff in fester Form liegen. Heidenhain bildete sich daraufhin die Ansicht, daß in den Glomeruli Wasser und Salze durchtreten, und daß die Wandungen der Tubuli contorti die

---

1) Chrzonszczewsky, Virchows Arch. 31, 191 (1864).

2) v. Wittich, Arch. f. mikrosk. Anat. 11, 75 (1875).

3) Heidenhain, Hermanns Hdb. der Physiologie 5, 279 ff. (1883), Pflügers Arch. 9, 1 (1874).

übrigen harnfähigen Stoffe, vor allem Harnstoff und Harnsäure, hinzuliefern; das indigschwefelsaure Natrium, das als organische Verbindung mit den letzteren zu vergleichen ist, wird dann weiterhin durch die Salze — zufolge seiner geringen Löslichkeit in deren Gegenwart — in den Lumina zur Ausfällung gebracht. Hiergegen ist einzuwenden, daß bei der in der Blutflüssigkeit herrschenden Farbkonzentration und der Dünne der mikroskopischen Schicht das farblose Aussehen der Glomeruli nicht beweist, daß in ihnen keine Farbe enthalten ist; führt man größere Farbmengen zu, so sehen auch die Glomeruli blau aus[1]. Es kann also schon von den Glomeruli aus Farbstoff in die Harnkanälchen eintreten. Am wichtigsten für die Theorie der Harnbildung ist Heidenhains Feststellung, daß der Farbstoff an einer bestimmten Partie der Wandung der Harnkanälchen aufgespeichert zu finden ist, nämlich in dem Epithel der Tubuli contorti, und diese Beobachtung hat heute sogar größere Bedeutung als zur Zeit Heidenhains, weil das indigschwefelsaure Natrium zu den lipoidunlöslichen Farbstoffen gehört, die, wie wir (S. 518ff.) sahen, nur in besonderen Fällen in lebende Zellen eindringen. Und in dieser Beziehung nimmt das indigschwefelsaure Natrium durchaus keine Sonderstellung ein, sondern die genannte Zone des Nierenepithels ist, wie namentlich Gurwitsch[2] und ich[3] festgestellt haben, befähigt, zahlreiche lipoidunlösliche Farben in sich aufzuspeichern. Dies ist aber als Ausdruck einer besonderen Aktivität, als Ausdruck dessen, was als „physiologische Permeabilität" bezeichnet wurde (S. 521), anzusehen, die außer bei den Epithelien der Tubuli contorti auch noch bei anderen mesodermalen Zellen zu finden ist und offenbar eine Art Phagocytose darstellt (siehe S. 524). Die Farbstoffversuche erhalten durch diese Betrachtung ein besonderes Gewicht, weil sie die typische Funktion der Niere, als Transportorgan in der Blutbahn präformierter Stoffe zu dienen, zum Ausdruck bringen.

Aber, wie v. Sobieranski[4] und viele andere hervorhoben, braucht die Speicherung in den Epithelien der Tubuli contorti nicht zu be-

---

[1] Siehe dazu Pautinski, Virchows Arch. **79**, 393 (1880); Grützner, Pflügers Arch. **24**, 447 (1881).

[2] Gurwitsch, Pflügers Arch. **91**, 71 (1902).

[3] Höber und Königsberg, Pflügers Arch. **108**, 323 (1905); Höber und Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 105 (1908); Höber und Chassin, Kolloidzeitschr. **3** (1908); Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909); Höber und Nast, ebenda **50**, 418 (1913).

[4] v. Sobieranski, Arch. f. exper. Pathol. **35**, 144 (1895).

deuten, daß an diesem Ort die Farbstoffe aus dem Blut in die Harnkanälchen übergeführt werden, sondern sie können auch auf dem umgekehrten Weg befindlich sein, die von den Glomeruli aus in die Harnwege eingetretenen Farbstoffe können durch Rückresorption wieder in die Blutbahn geleitet werden, was, wie wir später sehen werden, für andere, physiologisch wichtige Stoffe als höchst wahrscheinlich anzunehmen ist. Gurwitsch glaubte freilich aus seinen histologischen Untersuchungen der vitalgefärbten Froschniere ablesen zu können, daß die Farbstoffe in den den Tubuli contorti der Säugetiere entsprechenden sogenannten zweiten Abschnitten zur Ausscheidung gelangen; er fand, daß die Farbstoffe oft in intensiv gefärbten Granula innerhalb der Epithelien abgelagert werden, und deutete die Granula als im Dienst der Harnbereitung stehende Zellorgane, als Kollektoren, die sich an der Zellbasis beladen, dann lumenwärts durch das Protoplasma rücken und an der inneren Oberfläche der Zelle, an deren Bürstensaum angelangt, den Farbstoff ins Lumen entleeren[1]). Diese Deutung ist jedoch nicht richtig.

Wenn man zahlreiche verschiedene Säurefarbstoffe Fröschen oder Säugetieren injiziert und ihr Verhalten in der Niere und ihre Ausscheidung beobachtet, so findet man, daß die Ablagerung innerhalb von Granula nicht immer zustande kommt, sondern daß dabei der Dispersitätszustand der Farben eine Rolle spielt (Höber[2]) und v. Möllendorff[3])). Nämlich erstens gibt es einige Säurefarbstoffe, welche überhaupt nicht in die Zellen hineingehen; diese sind hochkolloidal. Und zweitens gibt es Farbstoffe, welche man nur selten, im allgemeinen nicht in Granula abgelagert findet, welche vielmehr das Protoplasma in den Epithelien der Tubuli contorti gewöhnlich diffus färben; diese sind relativ hoch dispers. v. Möllendorff hat im speziellen auch genauer verfolgt, in welchem Zusammenhang Dispersität,

---

[1]) Siehe auch Höber und Königsberg, l. c. Auf die Färbungsversuche an der Froschniere mit Unterbindung der Portalvene, die Gurwitsch im Anschluß an Versuche von Nußbaum (Pflügers Arch. **16**, 139 u. **17**, 580 [1878]; siehe auch Adami, Journ. of physiol. **6**, 382 [1885]; Beddard, ebenda **28**, 20 [1902]; Woodland, Indian Journ. of med. research **10**, 595 [1923]) ausführte, und deren Ergebnisse er für seine Auffassung verwertete, soll hier wegen ihrer Vieldeutigkeit nicht weiter eingegangen werden.

[2]) Höber und Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 105 (1908); Höber und Chassin, Kolloidzeitschr. **3** (1908); Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 56 (1909); Höber und Nast, ebenda **50**, 418 (1913).

[3]) von Möllendorff, Anatom. Hefte, 1. Abb. **53**, 87 (1915); Ergebnisse der Physiologie **18**, 141 (1920).

granuläre Ablagerung und Ausscheidungsgeschwindigkeit bei der Niere der Maus stehen, und hat gefunden, daß, je höher dispers und darum je diffusibler eine Farbe ist, desto geringer ihre Neigung zur Anhäufung in Granula, desto größer ihre Neigung zur Diffusfärbung und desto größer ihre Ausscheidungsgeschwindigkeit. Die Ausscheidung mit Hilfe von Granula im Sinn von Gurwitsch kann danach kein allgemeingültiger Modus sein; die Ablagerung in den Granula hat aber nach Suzuki[1]) und v. Möllendorff sogar gar nichts mit der Funktion der Harnbereitung zu tun. Denn auch bei den Farbstoffen, welche mit Sicherheit in Granula angehäuft werden können, kann man den Beginn einer Granulafärbung oft eben erst feststellen, wenn die Ausscheidung im Harn stark im Gang ist oder ihren Höhepunkt sogar schon überschritten hat, und wenn eventuell schon Massen ungelösten Farbstoffs in den Lumina im Mark gelegen sind.

Danach bleibt es also eine offene Frage, ob das histologische Bild der Vitalfärbung mit Säurefarbstoffen als Ausdruck einer Sekretion oder einer Rückresorption aufzufassen ist. Vor allem v. Möllendorff gibt der zweiten Deutung den Vorzug und führt dafür in erster Linie an, daß die Anfärbung der Epithelien der Tubuli contorti deutlich an ihrem glomerularen Ende anfängt und distalwärts fortschreitet[2]), weiter daß, wenn es zum Auftreten gefärbter Granula kommt, diese zuerst am Bürstensaum der Epithelien zu sehen sind und nicht an ihrer Basis[3]). Ferner haben besonders v. Möllendorff[4]) und de Haan und Bakker (l. c.) bemerkt, daß bei Tieren, bei denen die Entwicklung der Niere noch nicht abgeschlossen ist, wie bei Kaulquappen oder jungen Katzen, die Tubuli contorti keine Farbe aufnehmen, solange die Epithelien im Glomerulus noch nicht ihre abgeplattete Form angenommen haben, sondern noch hoch und darum wohl weniger durchlässig sind, oder solange die Glomeruli sich eben erst in die Anlagen der Tubuli contorti hineinzuwühlen anfangen. Alles das spricht dafür, daß den zur Farbaufnahme befähigten Zellen der Farbstoff vom Glomerulus aus zugeführt wird und nicht von den sie umspülenden Blutgefäßen. Die Färbung der Contortusepithelien käme dann also dank einer selektiven Permeabilität und wohl vermöge einer besonderen Aktivität von den Lumina aus zustande; die An-

[1]) Suzuki (unter Aschoff), Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912.
[2]) Siehe auch de Haan und Bakker, Pflügers Arch. **199**, 125 (1923).
[3]) A. Schmidt, Pflügers Arch. **48**, 34 (1891); Suzuki, l. c.
[4]) v. Möllendorff, Sitzungsber. Heidelberger Akad., Abt. B (1919), Abhandl. **9**.

reicherung in ihrem Innern könnte als Folge einer Adsorption im Protoplasma oder als Folge einer Bindung irgendwelcher Art an der Substanz der Granula[1]) angesehen werden. Im übrigen ist die Farbstoffverteilung, wie man wohl annehmen muß, die Folge einer Einengung durch Resorption von Wasser, die besonders auch in den Tubuli recti zustande kommt. Denn so erklärt sich am besten das in relativ späten Stadien der Ausscheidung oft bemerkbare Überwiegen der Färbung im Mark und noch mehr die eventuell sehr reichliche Ausscheidung fester Farbmassen im Innern der Endabschnitte der Kanälchen (Heidenhain, v. Sobieranski, Suzuki).

Wenn somit vieles dafür spricht, daß das seit Heidenhains Untersuchungen bekannte Bild der vitalgefärbten Niere durch eine resorbierende und nicht durch eine sezernierende Tätigkeit der Kanälchenwandungen zustande kommt, so bedeuten die angeführten Argumente immerhin noch keine sicheren und unmittelbaren Beweise. Zudem wird man natürlich die Frage aufwerfen, was die Farbresorption eigentlich bedeuten soll. Heidenhain unternahm seine Färbungsversuche in der Idee, mit ihnen das Schicksal der harnfähigen, aber unsichtbaren Stoffe, wie Harnsäure, Harnstoff zu imitieren. Aber diese sollen ja ausgeschieden und nicht, etwa im Glomerulus einmal abgeschieden, wieder rückresorbiert werden. Etwas anderes ist es freilich mit einem Stoff wie dem Traubenzucker, der, wie wir später (S. 808ff.) sehen werden, wohl auch im Glomerulus die Blutbahn verläßt, und dessen Einsparung durch Rückresorption dann gewiß im Interesse des Körpers liegt. Aber können die Farbstoffe mit dem Traubenzucker verglichen werden? Jedenfalls ist, besonders von Cushny (S. 812), die Lehre vertreten worden, daß eine Rückresorption nur besondere Stoffe für besondere Zwecke des Körpers betrifft, und dazu sind die Farbstoffe nicht zu rechnen.

Nun haben aber neuerdings de Haan und Bakker[2]) die Farbversuche so interpretiert und ergänzt, daß man mit der Rückresorption der Farben wohl einen Sinn verbinden könnte. Wir haben nämlich früher (S. 779) gesehen, daß nach den Feststellungen von de Haan und van Crefeld[3]) auch ein so diffusibler Farbstoff wie das Fluoreszein zu einem großen Teil durch Adsorption von den Eiweißkörpern des

[1]) Siehe dazu Schulemann, Biochem. Zeitschr. **80,** 1 (1917); von Möllendorff, Arch. f. mikr. Anat. **90,** 463 u. 503 (1918); Herzfeld (unter v. Möllendorff), Anatom. Hefte **54,** 447 (1917).

[2]) l. c.; siehe auch de Haan, Journ. of physiol. **56,** 444 (1922).

[3]) de Haan und van Crefeld, Biochem. Zeitschr. **124,** 172 (1921).

Blutserums gebunden wird, so daß durch Ultrafiltration die Farbkonzentration sehr stark heruntergeht. Dann muß man aber annehmen, daß, falls die Glomeruli, so wie es gewöhnlich vorausgesetzt wird, für Eiweiß undurchlässig sind, auch die Farbkonzentration im Anfang der Harnkanälchen außerordentlich geringfügig ist, und wenn man dann damit die intensive Färbung vergleicht, welche der entleerte Harn oft zeigt, so kann man dies vom Standpunkt der Rückresorptionslehre nur erklären, wenn man mit einer vielhundertfachen Einengung des aus den Glomeruli stammenden Kanälcheninhalts rechnet. Falls man aber weniger diffusible, deutlich kolloidale Farbstoffe in Betracht zieht, die fast gar nicht ultrafiltrierbar sind und doch von der Niere abgeschieden werden, dann kommt man für die Größe der Eindickung und damit auch für die Größe der Durchblutung der Niere zu ganz unmöglichen Werten. de Haan zieht daraus die Konsequenz, daß im Glomerulus keine Trennung der kristalloiden und kolloiden Stoffe zustande kommt, sondern daß das Eiweiß hier die Kapillarwand mit passiert, ähnlich wie es nach Starling bei den Kapillaren der Leber der Fall ist[1]. Da aber Eiweiß im normalen Harn nicht enthalten ist, so muß es jedenfalls zurückresorbiert werden; dabei kann es dann den adsorbierten Farbstoff mitnehmen.

Diese Auffassung beseitigt die eben genannte Schwierigkeit, daß man sich von dem Zweck der Rückresorption der Farbstoffe keine rechte Vorstellung machen kann. Denn hiernach ist das Sinnvolle die Rückresorption des Eiweißes, und die Rückresorption des adsorbierten Farbstoffs ist nur eine unumgängliche Begleiterscheinung. Da das Eiweiß nicht in den Nierenepithelien gespeichert, sondern in die Blutbahn zurückgelangen wird, so ist nach de Haan eine Lösung der Bindung zwischen Eiweiß und Farbstoff anzunehmen, um die Speicherung des Farbstoffs zu erklären; sie könnte sich dadurch vollziehen, daß nach Hirschfeld und Bieter[2] in den Harnkanälchen alkalische Reaktion herrscht; bei alkalischer Reaktion wird aber die Bindung zwischen Eiweiß und Säurefarbstoff gesprengt.

Der Durchtritt von Eiweiß durch die Glomeruli ist auch noch unter einem anderen Gesichtspunkt plausibel zu machen. Nach de Haan kann Säurefarbstoff in Abwesenheit von Eiweiß überhaupt nicht

[1] Diese Annahme steht freilich im Widerspruch mit einem interessanten Befund von Wearn, Amer. Journ. of physiol. **59**, 490 (1922), dem es gelungen ist, die Glomeruli von Fröschen zu punktieren und aus der Kapsel Flüssigkeit zu gewinnen; sie erwies sich als eiweißfrei. Siehe auch S. 806 u. 808.

[2] Hirschfeld und Bieter, Proc. of the Soc. of experim. biol. **19**, 415 (1922).

in die Nierenepithelien eindringen; durchströmt man eine Froschniere mit Farbstoff-Ringerlösung, so wird zwar ein gefärbter Harn produziert, aber die Zellen bleiben farblos. Dies Verhalten entspricht nach de Haan[1]) ganz dem, das man auch von anderen phagozytierenden Zellen (S. 519) her kennt, von den Leukozyten, die nach Ouweleen[2]) Stärkekörnchen nur beim Anhaften von etwas Serum aufnehmen, oder von dem parasitierenden Infusor Opalina, das sich nach W. Hertz[3]) anscheinend nur in Gegenwart von Eiweiß und Eiweißderivaten mit Säurefarbstoffen belädt. Also spricht die Tatsache, daß die Farbstoffe in die Epithelien der Tubuli contorti selektiv aufgenommen werden, auch dafür, daß Eiweiß in die Kanälchen mit eindringt.

Schließlich ist als ein Faktor, welcher die Farbverteilung in der Niere mit bestimmt, noch der Einfluß der Reaktion anzuführen. Wie schon (S. 531) erwähnt wurde, hat Rohde[4]) gefunden, daß, wenn man bei Fröschen durch Einverleibung von Borsäure Blut und Gewebe säuert, die Ausscheidung von Säurefarbstoff im Harn stark beschleunigt, die von basischem Farbstoff stark verlangsamt wird. Alkalisierung der Tiere durch Verfütterung von Natriumkarbonat hat den gegenteiligen Effekt. Außerdem wird durch die Reaktionsänderung die Speicherung der Farbstoffe in der Niere auffällig geändert; bei Säuerung sind die Granula von Säurefarbstoff in den Epithelien klein, die von basischem Farbstoff groß; bei Alkalisierung findet man den Säurefarbstoff, wofern er überhaupt nachzuweisen ist, nur in großen Granula, basischer Farbstoff färbt im Gegenteil nur diffus. Ähnlich scheint sich nach Pohle[5]) die Niere vom Hund zu verhalten. Der Versuch, diese interessanten Ergebnisse mit den übrigen Farbbeobachtungen in einen inneren Zusammenhang zu bringen, erscheint noch verfrüht.

Wie schon mehrfach hervorgehoben wurde, war der ursprüngliche Anlaß für die Färbungsversuche das Bestreben, die an sich unsichtbaren normalen Harnbestandteile durch sichtbare Stoffe zu imitieren. Ein anderes Verfahren, den Weg der normalen Bestandteile festzustellen, ist ihre Niederschlagung, etwa durch eine chemische Reaktion. Dies ist für den hauptsächlichsten Harnbestandteil, den Harnstoff, erst neuerdings geglückt durch Ausfällung mit Xanthydrol in Form

---

[1]) de Haan, Pflügers Arch. **201**, 393 (1923).

[2]) Ouweleen, Pflügers Arch. **169**, 129 (1917).

[3]) W. Hertz (unter Höber), Pflügers Arch. **196**, 444 (1922).

[4]) Rohde (unter Bethe), Pflügers Arch. **182**, 114 (1920).

[5]) Pohle (unter Bethe), Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 48.

von Kristallen aus Dixanthylharnstoff[1]). Auf diese Weise zeigten J. Oliver[2]), Stübel[3]) und K. Walter[4]), daß der Harnstoff sich erstens innerhalb der Zellen der Tubuli contorti findet, wobei seine Menge distalwärts gegen den absteigenden Henleschen Schenkel abnimmt, und daß er zweitens auch auffallend reichlich die Glomeruli erfüllt. Außerdem sieht man die Kristalle reichlich im Lumen der Tubuli recti, ferner in den Gewebsspalten zwischen den Tubuli und vereinzelt in den Lumina der größeren Blutgefäße. Dies Bild beweist, daß wiederum die Tubuli contorti sich im Transport gelöster Substanz hervortun. Bei der Analyse des Färbungsbildes sprachen verschiedene Momente dafür, daß der Transport in Richtung von den Kanälchen zum Blut vor sich geht. Hier kann man bisher entsprechende Gründe für eine Rückresorption nicht ins Feld führen, und zudem: was soll eine Rückresorption beim Harnstoff, diesem Typus eines Exkretstoffes, für einen Sinn haben? Ferner ist die reichliche Ansammlung von Harnstoff in den Glomeruli sehr auffallend; es liegt nahe, wie Walter hervorhebt, dies auf eine aktive Abscheidung durch die Glomeruli zu beziehen und die Glomeruli nicht als bloße Filter aufzufassen. Nur die Anreicherung in den Lumina der Tubuli recti spricht gerade so wie im Bild der Farbstoffabsonderung für Einengung durch Wasserentzug.

Durch chemische Ausfällung ist auch der Weg für Chlorid, Jodid, Phosphat und Harnsäure gezeichnet worden. Wiederum finden sich die Niederschläge hauptsächlich in den Zellen der Tubuli contorti, dagegen nur wenig in den Glomeruli. Injiziert man reichliche Mengen von Harnsäure, dann trifft man nicht bloß Körnchen, sondern sogar Sphärolithe in den Contortusepithelien, außerdem feste Abscheidungen in den Lumina, welche nach abwärts an Massigkeit zunehmen. Das Verhalten entspricht also ganz dem der Farbstoffe. Aber auch hier muß man wenigstens für die Harnsäure die Frage wiederholen, welchen Sinn es haben sollte, wenn die Harnsäure, von den Glomeruli abgeschieden, ins Blut zurückresorbiert würde.

---

[1]) Policard, Compt. rend. soc. biol. **78**, 32 (1915); Chevallier u. Chabanier, ebd. **78**, 689 (1915). Siehe ferner Leschke, Ztschr. f. klin. Med. **81**, 24 (1915).

[2]) J. Oliver, Journ. of experim. med. **33**, 177 (1921).

[3]) Stübel, Anatom. Anz. **54**, 236 (1922).

[4]) K. Walter, Pflügers Arch. **198**, 267 (1923).

[5]) Siehe dazu Sauer, Arch. f. mikr. Anat. **46**, 109 (1895) und **53**, 218 (1899); Ribbert, Zentralbl. f. allgem. Pathol. **5**, 851 (1894); Aschoff, Verhandl. deutsch. pathol. Ges. 1899, 422; 1912, 199; Eckert, Arch. f. exper. Pathol. **74**, 244 (1913); Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion, Jena 1912. Ferner Courmont u. André, Journ. de physiol. et pathol. gén. **7**, 255 u. 271 (1905).

Der Anteil der Filtration an der Harnbildung. Wie schon bemerkt wurde, regt das histologische Bild der Niere auch zu der Prüfung der Frage an, ob die Harnbildung mehr oder weniger auf Filtration beruht, indem insbesondere in den Malpighischen Körperchen Blutflüssigkeit abgepreßt wird. Bekanntlich stellte sich schon Carl Ludwig auf diesen Standpunkt; er nahm an, daß der Blutdruck eine Abscheidung von Wasser und kristalloiden Stoffen in den Glomeruli bewirke. Dem gegenüber vertraten Bowman und besonders Heidenhain die Ansicht, daß Wasser und Salze durch einen Akt der Sekretion in den Anfang der Harnwege gelangten, während die eigentlichen „harnfähigen“ Substanzen von den Tubulusepithelien in das Glomerulussekret hineinbefördert würden. Ludwig und seine Schule begründeten die „physikalische“ Theorie durch zahlreiche Versuche, in denen der Zusammenhang zwischen Blutdruckschwankungen und Änderungen der Harnmenge aufgezeigt wurde. Da aber meistens mit dem Blutdruck auch die Durchblutung gleichsinnig geändert wurde, blieb Heidenhain und seinen Anhängern der Einwand, daß die Menge an harnfähigen Substanzen, die die Niere passierten, und die den Sekretionsreiz abgäben, das entscheidende Moment seien. Man muß also, wenn man den Blutdruck variiert, die Durchblutung konstant halten, um zu einer Beantwortung der Frage nach der Bedeutung des Blutdrucks als filtratorischen Moments zu kommen[1]). So verfuhren A. N. Richards und Plant[2]), ferner Dreyer und Verney[3]) bei der isolierten mit Blut durchströmten Säugetierniere und fanden, daß die Harnmenge jedesmal ansteigt, wenn allein der Blutdruck erhöht wird. Richards und Plant zeigten dies besonders bei Splanchnicus- oder Rückenmarksreizung und bei Adrenalinzufuhr; wahrscheinlich kommt es in allen diesen Fällen zur Verengerung des Vas efferens des Glomerulus, die bei Gleichhaltung der Durchflußmenge mit einer Drucksteigerung im Glomerulus einhergehen muß. Es kann also vorläufig als erwiesen gelten, daß dem physikalischen Moment der Filtration ein Anteil an der Harnbildung zuzuschreiben ist. Für Filtration könnte an sich auch sprechen, wenn bei gleichbleibendem Blutdruck die Harnmenge infolge einer Vergrößerung der filtrierenden

1) Siehe dazu Barcroft u. Brodie, Journ. of physiol. **32**, 18 und **33**, 52 (1905); Lamy u. A. Mayer, Journ. de physiol. et pathol. gén. 8, 258 (1906).

2) A. N. Richards u. Plant, Amer. Journ. of physiol. **59**, 144 (1922); ferner **59**, 184, 191 (1922).

3) Dreyer und Verney, Journ. of physiol. **57**, 451 (1923). Siehe auch Verney und Starling, ebenda **56**, 353 (1922).

Fläche, also infolge von lokaler Gefäßerweiterung in der Niere zustande käme. Dieser mögliche Zusammenhang wird vielleicht am reinsten demonstriert durch den mikroskopischen Nachweis von A. N. Richards und C. F. Schmidt[1]), daß bei der lebenden Froschniere gewöhnlich nur durch einen Teil der Glomeruli oder auch nur durch einen Teil der Kapillarschlingen eines Glomerulus Blut fließt, und daß durch verschiedene Zusätze zum Blut, wie z. B. durch Salze, eine Zunahme in der Zahl der durchströmten Glomeruli bewirkt werden kann. Natürlich kann man aber eine damit Hand in Hand gehende Vermehrung der Harnbildung auch im Sinne Heidenhains auf eine vermehrte Zufuhr harnfähiger, zur Sekretion anregender Substanzen zurückführen.

Die Rolle des osmotischen Drucks der Bluteiweißkörper. Es gibt nun aber verschiedene Bedingungen, unter denen ein Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und Diurese vermißt wurde. Magnus[2]) machte z. B. folgenden Versuch: Um eine starke Durchblutung der Niere unter erhöhtem Druck auf die Gefäßwände zu erzeugen und doch gleichzeitig jeden Sekretionsreiz für die Nieren, wie er durch jede Veränderung in der normalen Blutzusammensetzung erzeugt wird, nach Möglichkeit auszuschließen, transfundierte er das Blut eines Kaninchens direkt auf ein anderes; er vermehrte auf diese Weise das Blut des zweiten Tieres um 30—70% und erzeugte zugleich einen erheblichen Anstieg des Kapillardruckes. Trotzdem nahm die Harnproduktion entweder nicht oder nur ganz unmerklich zu. Die Versuche von Magnus sind von Asher und Waldstein[3]) wiederholt und bestätigt worden; zugleich ergab sich, daß eine Zunahme der Diurese nur dann nicht eintritt, wenn die beiden Tiere, das blutspendende und das blutempfangende, ganz gleich vorbehandelt, d. h. vor allem ganz gleichartig gefüttert sind.

Die Versuche geben anscheinend einen schlagenden Beweis dafür, daß die Filtrationsbedingungen etwas ganz Nebensächliches sind. Aber von Cushny[4]) ist ein Einwand gegen diesen Schluß erhoben worden. Magnus zeigte selber, daß die Blutbahn sich nach der Transfusion ihres Flüssigkeitsüberschußes in kurzer Zeit größtenteils in die Gewebe hinein entledigt (siehe S. 776); der Austritt erstreckt sich dabei natürlich nicht auf die körperlichen Elemente des Blutes, und dem-

1) A. N. Richards und C. F. Schmidt, Amer. Journ of physiol. **59**, 489 (1922).

2) Magnus, Arch. f. experim. Pathol. **45**, 210 (1901).

3) Asher und Waldstein, Biochem. Zeitschr. **2**, 1 (1906).

4) Cushny, Journ. of physiol. **28**, 443 (1902).

entsprechend läßt sich nachweisen, daß der Hämoglobingehalt stark anwächst. Ob außer den Blutkörperchen auch Bestandteile des eingespritzten Plasmas in der Blutbahn verbleiben, ist nicht untersucht; es ist aber nach Analogie mit Erfahrungen über die Resorption von Blutserum im Darm und in der Bauchhöhle[1]) nicht unwahrscheinlich, daß auch ein Teil seines Eiweißes bei dem Übertritt ins Gewebe in der Blutbahn zurückbleibt. Es zirkuliert dann also nach der Transfusion in den Gefäßen ein an Körperchen überreiches Blut mit einem besonders eiweißhaltigen Plasma. Cushny äußerte daher die Meinung, daß trotz der Steigerung des Filtrationsdruckes infolge der Transfusion eine Vermehrung der Harnbildung nur deshalb nicht eintritt, weil die gesteigerte Viskosität des Blutes seine Filtrierbarkeit vermindert. Man kann gegen diesen Einwand nicht geltend machen[2]), daß in den Versuchen von Asher und Waldstein die kleine Verschiedenheit der beiden sich mischenden Blute infolge Verschiedenheit in der Ernährung genügte, um trotz der auch hier zustande kommenden Eindickung doch gesteigerte Diurese zu veranlassen, da man nicht ausschließen kann, daß der Sekretionsreiz, der in der chemischen Differenz des transfundierten Blutes gegeben ist, den Einfluß der erhöhten Viskosität überkompensiert. Wir werden also durch den Versuch von Magnus auf eine besondere Bedeutung der Bluteiweißkörper für die Harnbildung hingewiesen.

Die Erklärung von Cushny ist jedoch nach späteren Versuchen von Knowlton[3]) zu berichtigen. Knowlton erzeugte Diurese durch Injektion von Ringerlösung, die abwechselnd als solche oder mit einem Zusatz von 5% Gelatine eingespritzt wurde. Es zeigte sich[4]), daß jedesmal bei Mitinjektion der Gelatine die Harnmenge stark absinkt, obwohl der Blutdruck sich nicht ändert. Dies spricht anscheinend für die Meinung von Cushny; dennoch ist die Erklärung eine andere. Wäre nämlich die Steigerung der Viskosität maßgebend für die Verringerung der Diurese, so müßte, da der Blutdruck gleich bleibt, die Durchflußgeschwindigkeit durch die Niere bei Gelatinegegenwart abnehmen. Dies war aber in den Versuchen von Knowlton nicht der

---

[1]) Voit und Bauer, Zeitschr. f. Biol. **5**, 536 (1869); Heidenhain, Pflügers Arch. **56**, 579 (1894); Reid, Philosoph. Transact. Roy. Soc. Ser. B **192**, 211 (1900); Röth, Arch. f. Physiol. 1899, 441; siehe auch S. 782.

[2]) Magnus, Oppenheimers Handbuch d. Bioch. III, 1, S. 495 (1910).

[3]) Knowlton, Journ. of physiol. **43**, 219 (1911).

[4]) Siehe auch Pugliese, Zeitschr. f. Biol. **54**, 100 (1910); Hogan und M. H. Fischer. Kolloidchem. Beihefte **3**. 385 (1912).

Fall. Deshalb ist folgende Erklärung zu bevorzugen: nach der Anschauung von Tammann[1]) und Starling[2]) kann der Blutdruck nicht voll als Filtrationsdruck zur Wirkung gelangen, sondern nur der Blutdruck vermindert um den osmotischen Druck der Eiweißkörper, weil der provisorische Harn im Anfang der Harnkanälchen, kurz gesagt, ein Ultrafiltrat ist, d. h. weil in den für die Eiweißkörper undurchlässigen Glomeruli die Blutflüssigkeit gegen den osmotischen Druck der Eiweißkörper abgepreßt wird. Starling stützte diese Ansicht vor allem durch den Hinweis, daß die Harnbildung versiege, wenn der Kapillardruck in der Säugetierniere auf etwa 30—40 mm *Hg* gesunken ist, ein Wert, der dem osmotischen Druck der Serumeiweißkörper ungefähr gleichkommt[3]). Als Kolloid spielt nun Gelatine ungefähr dieselbe osmotische Rolle wie Eiweiß. Dann muß aber Gelatinezusatz, so wie in der Tat in den Versuchen von Knowlton, den Filtriereffekt des kapillaren Blutdrucks vermindern. Für die Richtigkeit dieser Erklärung spricht, daß nach Knowlton ein Zusatz von Stärke zur injizierten Ringerlösung an Stelle von Gelatine, obwohl die Viskosität dadurch noch mehr gesteigert wird, die Diurese nicht vermindert (— auch nicht die Durchflußgeschwindigkeit —), weil der von der Stärke ausgeübte osmotische Druck fast gleich Null ist.

Die Wirksamkeit des kolloidosmotischen Drucks der Eiweißkörper gibt wohl auch den Schlüssel für eine alte Beobachtung, die von Heidenhain gegen die Ludwigsche Filtrationslehre angeführt wurde, nämlich, daß, wenn man durch Kompression der Nierenvene den Kapillardruck in der Niere steigert, trotzdem die Harnbildung nicht zunimmt, sondern gerade umgekehrt versiegt. Denn wenn aus dem verlangsamt strömenden Blut in den Glomeruli Ultrafiltrat abgepreßt wird, dann muß die Kolloidkonzentration sehr rasch so hoch ansteigen, daß der Blutdruck nicht mehr zur Filtration ausreicht.

Auch die bekannte diuretische Wirkung des Koffeins ist nach Ellinger jedenfalls zum Teil auf Beeinflussung des osmotischen Drucks der Eiweißkörper zurückzuführen. Zur Erklärung der Koffeinwirkung sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. v. Schröder[4]) erbrachte Beweise dafür, daß der Angriffspunkt in der Niere gelegen ist, und nahm eine Reizwirkung an, die auf die sezernierenden Epithelien

---

[1]) Tammann, Zeitschr. f. physikal. Chem. **20**, 180 (1896).
[2]) Starling, Journ. of physiol. **24**, 317 (1899).
[3]) Siehe auch Verney und Starling, Journ. of physiol. **56**, 353 (1922).
[4]) v. Schröder, Arch. f. experim. Pathol. **22**, 39 (1887).

ausgeübt wird. Nach O. Loewi[1]) handelt es sich um eine spezifisch dilatierende Wirkung, die vom Koffein auf die Nierengefäße ausgeübt wird; doch wird von manchen Autoren[2]) der engere Zusammenhang vermißt. Ellinger, P. Heymann und G. Klein[3]) finden, daß die Ultrafiltrierbarkeit des Serums durch Koffeinzusatz vergrößert wird. Sie führten zwei Reihen von Versuchen aus, die dies zeigen. Erstens nimmt, wenn man Kolloidiumhülsen mit Serum füllt und auf diese einen bestimmten Druck ausübt, die Filtriergeschwindigkeit zu, sobald man etwas Koffein zusetzt. Dies ist kein Einfluß auf die Durchlässigkeit der Membran; denn wenn man das Koffein statt zu der Eiweißlösung zu einer Zucker- oder Gummilösung zufügt, so ist es unwirksam; es ist also der Dispersionszustand des Eiweißes, der geändert wird. Zweitens bewirkt Durchströmung eines Froschbeins mit Serum gewöhnlich einen Übertritt von Gewebswasser in die Blutbahn, weil die Konzentration der osmotisch wirksamen Eiweißkörper auf seiten der Blutbahn überwiegt (S. 782); dieser Übertritt wird aber durch Koffein verkleinert. Wiederum läßt sich durch entsprechende Versuche mit Zucker- oder Gummilösung zeigen, daß der Angriffspunkt des Koffeins nicht in der Gefäßwand zu suchen ist.

Ferner ist auch die diuretische Wirkung durch allerlei Kristalloide, nämlich durch Salze, Zucker, Harnstoff, die in mehr oder weniger konzentrierter Lösung ins Blut injiziert werden, teilweise auf die Verminderung der dem Blutdruck entgegenwirkenden kolloidosmotischen Druckkomponente zurückzuführen. Nämlich zum Teil unmittelbar durch Einspritzen der Lösung, zum Teil mittelbar, indem eine konzentriertere Lösung osmotisch einen Übertritt von Gewebswasser ins Blut bewirkt, kommt es zu einer Hydrämie, also zu einer Verdünnung des Eiweißes. Die Blutflüssigkeit wird dadurch filtrierbarer, und dies äußert sich zahlenmäßig z. B. darin, daß der Mindestdruck, bei dem eben noch Harnbildung stattfinden kann, eventuell weit unter 30—40 mm, z. B. bei 12 mm *Hg* gelegen ist, wie besonders effektvoll an der isoliert durchströmten Säugetierniere zu zeigen ist[4]).

---

[1]) O. Loewi, Fletcher, V. E. Henderson und Alcock, Arch. f. experim. Pathol. **53**, 15 (1910).

[2]) Siehe Richards und Plant, Amer. Journ. of physiol. **59**, 144 (1922); Cushny und Lambie, Journ. of physiol. **55**, 276 (1921).

[3]) A. Ellinger, P. Heymann und G. Klein, Arch. f. experim. Pathol. **91**, 1 (1921).

[4]) Verney und Starling, Journ. of physiol. **56**, 353 (1922); N. B. Dreyer und Verney, ebenda **57**, 451 (1923). Ferner Cushny und Lambie, ebenda **55**, 276 (1921).

Aber die Hydrämie ist bei der Diurese durch die Kristalloide natürlich nicht das einzig wirksame. Sowohl nach der Infusion grösserer Mengen isotonischer Salzlösung als auch nach der Injektion kleinerer Mengen stärker konzentrierter Lösung, die einen osmotischen Einstrom zur Folge hat, steigen Blutdruck, Durchblutungsgröße, und als ein, wenn auch nicht genaues Maß der letzteren das onkometrisch bestimmte Nierenvolumen[1]). Die kristalloiden Diuretika wirken also auch aus rein mechanischen Ursachen. Aber der zur Stützung einer Filtrationstheorie gesuchte Zusammenhang zwischen Blutdruck, Onkometerausschlag und Harnmenge wird auch sehr oft vermißt[2]), und dies ist einer der Gründe, aus denen man zu der Annahme gelangte, daß die Diuretika auch noch durch Anreizung der Wandzellen der Harnkanälchen zu besonderer Tätigkeit wirken. Ein gutes Beispiel für solch eine Schlußfolgerung ist das folgende: Robert Schmidt[3]) durchströmte die isolierte Froschniere mit einer Salzlösung bei konstantem Druck und maß Diurese und Durchströmungsgeschwindigkeit. Es ergab sich, daß Koffeinzusatz die Diurese stark vermehrte, ohne daß die Durchströmung eine parallele Zunahme erfuhr. Hier kommen also Filtration und Änderung des kolloidosmotischen Drucks anscheinend für die Erklärung nicht in Betracht; man wird demgemäß mit einem Einfluß auf die Aktivität der sekretorisch oder resorptiv wirkenden Elemente rechnen. Manche Diuresen, wie die durch Kochsalz- oder Ringerlösung eingeleiteten, sind allerdings vielleicht rein passive Vorgänge; denn Barcroft und H. Straub[4]) haben gefunden, daß, während bei der Diurese durch Harnstoff, Koffein oder Natriumsulfat der Sauerstoffverbrauch der Niere in die Höhe schnellt, die Diurese durch Kochsalz- oder Ringerlösung ohne Atmungssteigerung verläuft, und sie fanden ferner, daß, während Vergiftung der Niere mit Sublimat oder Beschädigung durch Anämie ebensowohl die charakteristisch von der Plasmazusammensetzung abweichende Beschaffenheit des Harns bei Sulfatdiurese als auch die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs dabei beseitigt, der Verlauf der

[1]) Siehe dazu O. Loewi, Fletcher, V. E. Henderson und Alcock, Arch. f. experim. Pathol. **53,** 15 (1910).

[2]) Siehe dazu Magnus, Arch. f. experim. Pathol. **44,** 396 (1900); Gottlieb und Magnus, ebenda **45,** 223 (1901); Starling, Journ. of physiol. **24,** 317 (1899); Barcroft und Brodie, ebenda **32,** 18 und **33,** 52 (1905); Lamy und A. Mayer, Journ. de physiol. et pathol. gén. **8,** 258 (1906).

[3]) Robert Schmidt, Arch. f. experim. Pathol. **95,** 267 (1922).

[4]) Barcroft und H. Straub, Journ. of physiol. **41,** 145 (1910). Siehe auch Winfield, ebenda **45,** 182 (1912).

Kochsalzdiurese unbeeinflußt bleibt. Worin die Aktivität der Nierenzellen bei der Diurese sich im einzelnen äußern kann, das wird weiterhin noch erörtert werden.

Schließlich ist in diesem Zusammenhang daran zu erinnern, daß der Lehre von der Bedeutung des osmotischen Drucks der Bluteiweißkörper für die Harnbildung durch die schon (S. 797) erwähnte Beobachtung von Wearn[1]) eine Stütze gewonnen ist, nach der der provisorische Harn bei der Froschniere, den man durch Punktion der Bowmanschen Kapsel zu erhalten vermag, eiweißfrei ist. Andrerseits sei nochmals erwähnt, daß sich de Haan[2]) durch die Vorgänge der Farbstoffabsonderung zu der Annahme gedrängt sah, daß gerade im Gegenteil Eiweiß aus den Glomeruli in die Harnkanälchen übertreten müsse.

Der Anteil der Glomeruli und der Tubuli an der Harnbildung beim Frosch. Es wurde soeben darauf hingewiesen, daß der Verlauf der künstlich herbeigeführten Diuresen und die Zusammensetzung des Diureseharns Anlaß gibt zu der Annahme, daß die Nierenepithelien aktiv bei der Harnbereitung beteiligt sind; zu dem gleichen Schluß führte schon die mikroskopische Analyse der Harnbildung. Es ist jetzt die nächste Aufgabe, diese Arbeitsleistungen noch weiter zu lokalisieren und zu definieren.

Zu deren Lösung eignet sich dank einer eigenartigen Blutversorgung besonders gut die Froschniere. Das Blut strömt dieser erstens durch die Arteriae renales zu. Sie versorgen die Glomeruli; von da geht das Blut in das Kapillarnetz, das die Tubuli umspinnt, und verläßt die Nieren auf dem Weg der V. cava posterior. Zweitens werden die Tubuli von einem Ast der Fortsetzung der V. iliaca communis, der sogenannten Nierenpfortader, gespeist; in den Kapillaren der Tubuli mischt sich also das Blut der Arterie und der Nierenpfortader, und die Mischung tritt dann gemeinsam in der genannten V. cava posterior aus. Das Blut in der Arterie steht unter einem Druck von etwa 24 cm Wasser, das in der Nierenpfortader unter einem Druck von etwa 12 cm. Durchströmt man nun die Niere von der Arterie allein unter dem Normaldruck, so durchsetzt die Flüssigkeit das ganze Organ; durchströmt man aber die Pfortader allein, wiederum unter Normaldruck, so werden nur die Tubuli gespeist, die Flüssigkeit dringt nicht bis zu den Glomeruli vor, es sei denn, daß man den Druck auf

[1]) Wearn, Amer. Journ. of physiol. **59**, 490 (1922).
[2]) de Haan, Pflügers Arch. **199**, 125 (1923); Journ. of physiol. **56**, 444 (1922).

den der Arterie erhöht. Dies läßt sich durch Injektion von Berliner Blau zeigen[1]).

Bainbridge, Collins und Menzies[2]) haben nun gefunden, daß bei alleiniger Zufuhr von Ringerlösung durch die Pfortader unter Normaldruck kein Harn gebildet wird, daß bei gleichzeitiger Zufuhr von der Arterie und Vene aus unter den normalen Drucken ein hypotonischer Harn fließt, und daß, nachdem man isoliert die Tubuli von der Pfortader aus mit Sublimat vergiftet hat, der dann entstehende Harn isotonisch ist. Daraus folgt, daß es nur in den Glomeruli zur Abscheidung von Ringerlösung kommt, und daß die Tubuli die Hypotonie bewirken, indem sie Salz zurückresorbieren[3]). Der Sinn dieser Resorption ist auch klar. Wir haben ja früher (S. 772) erfahren, daß bei dem im Wasser sitzenden Frosch ein ununterbrochener osmotischer Strom von Wasser in den Körper eindringt, und daß sich der Frosch dessen durch die Niere entledigt. Werden nun von dieser Abscheidung auch Salze mitbetroffen, so ist es zweckvoll, wenn der Frosch diesen Verlust erspart, indem er die in den Glomeruli abgeschiedenen Salze durch die Epithelien der Tubuli zurückresorbiert.

Aber die Tubuli sind offenbar zugleich auch Ausscheidungsstätten. Atkinson, G. A. Clark und Menzies[4]) haben nämlich gefunden, daß, wenn man in die Froschniere von der Arterie aus Ringerlösung unter einem Druck von 24 cm einfließen läßt, von der Portalvene aus unter dem halben Druck Ringerlösung mit einem Zusatz von 0·02—0·1 % Harnstoff oder 0·09 % Natriumsulfat, die zugefügten Stoffe im Harn erscheinen. Da bei dem angegebenen Druck-

---

[1]) Siehe hierzu Cullis, Journ. of physiol. **34**, 250 (1906); Bainbridge, Menzies und Collins, ebenda **48**, 233 (1914). Ferner Nussbaum, Anatom. Anz. **1**, 67 (1886); Adami, Journ. of physiol. **6**, 382 (1885).

[2]) Bainbridge, Collins und Menzies, Proc. Roy. Soc. Ser. B **86**, 355 (1913) und l. c.

[3]) Abweichend von diesen Angaben sind diejenigen von Gerzowitsch (unter Asher), Zeitschr. f. Biol. **66**, 391 (1916). Während nach Bainbridge, Menzies und Collins bei alleiniger Pfortaderdurchströmung auch bei Zusatz von 0·4 % Harnstoff kein Harn gebildet wird, findet Gerzowitsch bei der entsprechenden Durchleitung einer mit verschiedenen Farbstoffen versetzten Ringerlösung Abscheidung von gefärbtem Harn und stellte zudem fest, daß nach Zusatz von Theophyllin als Diureticum der Tubulusharn nicht bloß an Menge, sondern auch an Farbkonzentration zunimmt.

[4]) Atkinson, G. A. Clark und Menzies, Journ. of physiol. **55**, 253 (1921). Siehe auch Cullis l. c.

verhältnis die Stoffe nicht bis in die Glomeruli vordringen können, so müssen sie in den Tubuli abgeschieden sein. Es spricht nicht dagegen, wenn bei rein arterieller Durchspülung mit Ringerlösung plus Harnstoff bzw. Natriumsulfat die Zusätze ebenfalls im Harn erscheinen, da die arterielle Durchspülungsflüssigkeit bis zu den Kapillaren der Tubuli vordringen kann. Ganz anders, wenn man statt Harnstoff oder Natriumsulfat 0·1—0·5 % Traubenzucker nimmt! Dann bleibt bei Durchströmung von der Arterie ohne, von der Portalvene mit Zucker der Harn zuckerfrei, während bei rein arterieller Durchströmung mit Zuckerzusatz der Zucker im Harn erscheint.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß die Tubulusepithelien in Richtung von der Blutbahn ins Kanallumen durchlässig sind für Natriumsulfat und Harnstoff, in der umgekehrten Richtung für Kochsalz und Traubenzucker. Ferner sind die Glomeruli für alle vier genannten Kristalloide von der Blutbahn aus durchlässig. Dieser Schluß wird gestützt durch Angaben von Wearn; seine mehrfach erwähnten Glomeruluspunktionen ergaben, daß das Punktat bei der normal durchbluteten Niere Traubenzucker und *Cl* enthält, während der gleichzeitig abgeschiedene Harn sowohl Traubenzucker- wie *Cl*-frei sein kann. Die Bewegung des Kochsalzes durch die Tubulusepithelien bedeutet sicher eine Arbeitsleistung.

Dies letztere gilt aber auch für den Traubenzucker. Nach G. A. Clark[1]) geht nämlich in den Harn kein Traubenzucker über, wenn man die Niere zugleich von der Arterie und von der Pfortader aus unter den normalen Drucken mit 0·052 % Traubenzucker, gelöst in einer von Hamburger angegebenen, nachher zu erwähnenden Salzlösung, durchströmt. Erhöht man den Zuckergehalt bis zu einer oberen Grenze von etwa 0·23 %, so wird im Harn weniger Zucker abgeschieden als in der Durchspülungsflüssigkeit enthalten ist. Geht man über 0·23 % hinaus, so ist der Zuckergehalt in beiden Lösungen der gleiche. Man kann dies so deuten, daß die resorbierende Kraft der Tubulusepithelien eben hinreicht, um den Zucker gegen die 0·23 % der im Kapillarnetz der Tubuli enthaltenen Lösung völlig aufzusaugen. Dies wird durch folgende Beobachtungen bewiesen: wenn man von der Arterie aus eine Traubenzuckerlösung von anderem Gehalt einfließen läßt, als von der Portalvene aus, so mischen sich die beiden in dem die Tubuli umgebenden Kapillarnetz und fließen zusammen in die

1) G. A. Clark, Journ. of physiol. 56, 201 (1922).

V. cava posterior ab. Schickt man nun eine Lösung von weniger als 0·1 % in die Arterie, von 0·4—0·5 % in die Portalvene, beide unter den normalen Drucken, so wird ein zuckerfreier Harn abgesondert, solange das Gemisch in der V. cava posterior nicht mehr als 0·18 % enthält. Sobald der Gehalt des Gemisches größer wird als etwa 0·21 %, dann erscheint Traubenzucker im Harn und zwar genau so viel, wie der Gehalt in der Arteriendurchspülungsflüssigkeit beträgt. Das bedeutet, daß die letztere in den Glomeruli einfach abfiltriert wird, und daß aus ihr dann der Traubenzucker zurückresorbiert wird, soweit die Resorptionskraft zureicht, eventuell gegen ein erhebliches Konzentrationsgefälle.

Nach Hamburger und Brinkman[1]) kann allerdings ein zuckerfreier Harn nur dann von der isolierten Froschniere gebildet werden, wenn bestimmte Bedingungen für die Zusammensetzung der durchspülenden Salzlösung erfüllt sind. Am geeignetsten ist nach ihnen eine Lösung, bestehend aus 0·5 % $NaCl$, 0·285 % $NaHCO_3$, 0·01 % KCl und 0·02 % $CaCl_2$; durchspült man damit von der Arterie aus, so können in maximo 0·07 % Traubenzucker retiniert werden. Die Zusammensetzung dieser Lösung weicht von der natürlich vorkommenden Salzmischung recht erheblich ab; Barkan, Broemser und A. Hahn[2]) ersetzten sie durch eine mit Kohlensäure-Bikarbonat gepufferte modifizierte Ringerlösung, welche bei normaler CO_2-Spannung die normale Wasserstoffzahl des Froschblutes, entsprechend $p_H = 7·6$, hat. Auch bei rein arterieller Durchströmung mit dieser Lösung werden bis zu 0·06 % Traubenzucker von der Niere zurückgehalten. Ob nun der Ionengehalt für die richtige Durchlässigkeit der Glomeruluswandungen entscheidend ist, wie Hamburger und Brinkman annehmen, oder für die Durchlässigkeit bzw. Resorptionskraft der Tubulusepithelien, darüber läßt sich vorderhand nichts aussagen.

Zur Charakterisierung der Betätigung der Froschniere ist auch von Wichtigkeit der weitere Befund von Hamburger und Brinkman[3]), daß im Gegensatz zum Traubenzucker Laevulose, Mannose, ferner Lactose und Raffinose völlig, Galactose wenigstens teilweise die Niere passieren.

Der Anteil der Glomeruli und der Tubuli an der Harnbildung beim Säugetier. Noch schwieriger ist es, bei der Säugetierniere darüber ins Klare zu kommen, was der Anteil der Glomeruli und der Tubuli

1) Hamburger und Brinkman, Biochem. Zeitschr. **88**, 97 (1918).
2) Barkan, Broemser und A. Hahn, Zeitschr. f. Biol. **74**, 1 u. 37 (1921).
3) Hamburger und Brinkman, Biochem. Zeitschr. **128**, 185 (1922).

an der Harnbildung ist. Die Versuche, die Funktionsbeteiligung durch Vitalfärbung zu lokalisieren, ließen am ersten die Deutung zu, daß in den Glomeruli ein Ultrafiltrat des Blutes zustande kommt, und daß aus diesem Wasser und Farbstoff von den Kanälchenwandungen mehr oder weniger zurückresorbiert werden. Wahrscheinlich ist der Vorgang aber komplizierter.

Erstens ist noch nicht sicher, ob nicht auch die Abscheidung in den Glomeruli ein aktiver Vorgang ist; die Experimente, die dafür sprechen, sind allerdings nicht übersichtlich genug. de Bonis[1]) versuchte nämlich die Glomeruli bei der Säugetierniere dadurch funktionell zu isolieren, daß er nach dem Vorgang von Bottazzi und Onorato[2]) vom Ureter aus Fluornatriumlösung einspritzte, um die Epithelien der Nierenkanälchen zu töten. Diese Methode gibt natürlich keine reinen Resultate; dennoch ist bemerkenswert, daß die geschädigte Niere zur selben Zeit einen stark hypotonischen Harn ($\Delta = 0{\cdot}2-0{\cdot}3$) produziert, zu der die gesunde hypertonischen Harn bildet.

Dies kann niemals Effekt einer Filtration sein. Denn um beispielsweise aus Blut von der Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = 0{\cdot}560$ eine Flüssigkeit mit einem $\Delta = 0{\cdot}212$ abzupressen, ist ein Druckaufwand von mehr als 3000 mm *Hg* notwendig, der als Filtrationsdruck natürlich nicht zu Gebote steht. Die Hypotonie kann nur entweder von einer osmotischen Arbeit der Kanälchenepithelien herrühren, was de Bonis auszuschließen versuchte, oder von einer osmotischen Arbeit der Glomeruluszellen.

Ferner sind vielleicht Versuchsergebnisse von Grünwald[3]) als Ausdruck einer Glomerulussekretion aufzufassen. Dieser erzwang bei Kaninchen durch fast chlorfreie Ernährung, kombiniert mit mehrmaliger Austreibung von Chlor durch die Nieren mit Hilfe von Diuretin, die Abscheidung eines fast chlorfreien Harnes; dann injizierte er subkutan Sublimat, die Folge davon ist eine Schädigung speziell der Epithelien der Harnkanälchen. Der Harn bleibt danach so chlorarm wie vorher. Daraus ist vielleicht zu schließen, daß im Zustand der Chlorverarmung die Glomeruli aus dem auch dann noch reichlich Kochsalz enthaltenden Blut eine Flüssigkeit abscheiden, welche fast kein Chlor enthält.

Endlich ist daran zu erinnern (S. 799), daß K. Walter den Harnstoff mit Xanthyldrol als Reagens besonders reichlich in den Glomeruli angesammelt fand.

---

[1]) de Bonis, Arch. f. Physiol. 1906, 271.

[2]) Bottazzi und Onorato, Archivio di Fisiol. **1**, 273 (1904).

[3]) Grünwald, Arch. f. experim. Pathol. **60**, 360 (1909).

Zum Beweis der Rückresorption in den Tubuli contorti wurden folgende osmotische und chemische Untersuchungen an Stücken aus der Rinde und dem Mark von herausgeschnittenen Nieren ausgeführt: Hirokawa[1]) bestimmte an würfelförmigen Stücken der Niere angenähert deren osmotischen Druck durch Einlegen in Kochsalzlösungen verschiedener Konzentrationen und nachfolgende Wägung (siehe S. 400). Es ergab sich folgendes: die Rindenwürfel zeichnen sich durch relativ große Konstanz ihres osmotischen Druckes aus, sie behalten ihr Gewicht, wenn sie in eine Lösung von 1—2 % Kochsalz gebracht werden. Dem gegenüber schwankt der osmotische Druck der Markwürfel erheblich, und zwar stets in derselben Richtung, in der sich der osmotische Druck des gleichzeitig sezernierten Harns bewegt. Gewöhnlich liegt der osmotische Druck von Mark und Harn weit oberhalb desjenigen der Rinde; nur nach reichlicher Infusion von Wasser in den Magen bekommen Rinde, Mark und Harn den gleichen Druck. Hirokawa schließt aus diesem Ergebnis, daß er mit seiner Methode nicht den osmotischen Druck des Nierenparenchyms, sondern den des Harns mißt, und daß danach von der Rinde zunächst aus dem Blut eine Flüssigkeit von gleichmäßiger Zusammensetzung abgesondert wird, die erst nachträglich durch Vorgänge im Mark die den jeweiligen Bedürfnissen des Körpers entsprechende Zusammensetzung erhält; für gewöhnlich bestehen diese Vorgänge in Eindickung durch Resorption von Wasser. Man könnte natürlich auch daran denken, die Eindickung auf Abscheidung von gelösten Stoffen durch die Epithelien der Markanteile der Harnkanälchen zu beziehen; für solche Abscheidungen fehlen aber alle Anhaltspunkte.

Mit einer ähnlichen Methode kam Nishi[2]) ebenfalls zu dem Resultat, daß sich im Mark resorptive Vorgänge abspielen. Auch Nishi zerlegte die Niere in Rinden- und in Marksubstanz und analysierte beide auf ihren Gehalt an Traubenzucker. Es zeigte sich, daß die Rinde Zucker enthält, während das Mark ganz oder fast ganz davon frei ist. Da sich beweisen ließ, daß der Zuckergehalt der Rinde weder auf den Zuckergehalt des Blutes der Rinde, noch auf einen Glykogengehalt der Rinde zurückgeführt werden kann, so scheint kein anderer Schluß möglich, als daß aus dem Blut zunächst in der Rinde eine zuckerhaltige Flüssigkeit abgeschieden wird, aus der dann weiterhin durch Rückresorption des Zuckers der durch den Zuckermangel charakterisierte Harn entsteht.

---

[1]) Hirokawa (unter v. Fürth), Hofmeisters Beitr. **11,** 458 (1908).

[2]) Nishi (unter Hans Horst Meyer), Arch. f. experim. Pathol. **62,** 329 (1910).

Wir finden also, daß offenbar bei der Säugetierniere der Blutzucker sich ebenso verhält wie bei der Froschniere; der Sinn der Rückresorption ist sicherlich die Ersparung eines wertvollen Nahrungsstoffes, geradeso wie wir die Rückresorption der Salze aus dem provisorischen Harn der Froschniere unter diesem Gesichtspunkt verständlich finden mußten. Und wenn vieles dafür sprach (S. 796), daß auch die Farbstoffe aus den Harnkanälchen zurückresorbiert werden, so erschien auch das als ein zweckmäßiger Vorgang im Sinn der Annahme von de Haan, daß die Farbstoffe nur zusammen mit in den Glomeruli übergetretenem Eiweiß resorbiert werden.

Eine Verallgemeinerung dieser Befunde führt nun zu einer von Cushny[1]) entwickelten Theorie. Wir wollen bei ihrer Darlegung von den Unterschieden der Diurese durch $NaCl$ und Na_2SO_4 ausgehen, von denen schon einmal (S. 805) die Rede war. Nach den Angaben verschiedener Autoren[2]) ist die Diurese durch Na_2SO_4 im allgemeinen stärker als die durch $NaCl$. Das Maximum der $NaCl$-Ausscheidung fällt mit dem Diuresemaximum zusammen. Die Sulfatausscheidung setzt sich noch fort, wenn die Diurese schon abgeklungen ist, der Prozentgehalt an Na_2SO_4 steigt daher nach dem Diuresemaximum eventuell noch an. Dabei sinkt der Gehalt an mitausgeschiedenem $NaCl$ stark, so daß der Harn fast kochsalzfrei wird. Cushny deutete dies ursprünglich so, daß er die Differenz auf die Differenz in der Resorbierbarkeit der beiden Salze bezog, die sich hier in den Harnkanälchen ähnlich geltend mache, wie im Darm (S. 762). Das weniger diffusible Na_2SO_4 verbleibt leichter in den Tubuli und hält Wasser von der Resorption durch die Epithelien zurück; das diffusiblere $NaCl$ verschwindet mit dem Wasser ins Blut. Man hat geradezu von einer Diarrhoe in den Tubuli gesprochen. Ausdruck der erschwerten Resorption des Sulfats wäre danach auch die Steigerung des O_2-Verbrauchs, der, wie wir sahen, die Sulfatdiurese kennzeichnet. Die Resorbierbarkeit ist aber doch nicht das Entscheidende. Zwar verhält sich das weniger diffusible Phosphat ähnlich wie Sulfat, aber auch Jodid[3]) und Harnstoff, welche beide resorptionsfähiger sind, werden ähnlich wie Sulfat ausgeschieden.

An die Stelle der physikochemischen Deutung der Unterschiede hat Cushny später eine physiologische Deutung gesetzt. Er unter-

[1]) Cushny, The secretion of the urine. London 1917.

[2]) Magnus, Arch. f. exper. Path. 44, 396 (1900); Cushny, Journ. of physiol. 27, 429 (1902); Sollmann, Amer. Journ. of physiol. 9, 425 u. 454 (1903).

[3]) O. Loewi, Arch. f. exper. Path. 48, 410 (1905).

scheidet die gelösten Harnbestandteile in Schwellenstoffe und in Nichtschwellenstoffe. Die ersteren sind solche, welche nur ausgeschieden werden, wenn eine bestimmte „Konzentrationsschwelle“ in der Blutflüssigkeit überschritten wird, die zweiten solche, bei denen das nicht der Fall ist. Zu den Schwellenstoffen gehört z. B. der Traubenzucker. Für gewöhnlich ist er im Blut, also auch im provisorischen Harn, in geringerer Konzentration vorhanden, als der Schwelle entspricht; er wird also nicht ausgeschieden, d. h. er wird total zurückresorbiert. Zu den Schwellenstoffen gehört auch das Kochsalz. Bei $NaCl$-armer Diät enthält der provisorische Harn eine vielleicht nur wenig kleinere $NaCl$-Konzentration als der Schwelle entspricht; infolgedessen wird zum Ausgleich des Defizits im Blut alles oder fast alles $NaCl$ zurückresorbiert. Umgekehrt bei einem Kochsalzüberschuß. Zu den Schwellenstoffen gehört aber auch das Wasser. Entscheidend für die Betätigung der resorbierenden Epithelien ist nach Cushny, daß die Gewebe stets von einer für sie möglichst geeigneten Lösung bespült werden; deshalb wird im ganzen in der Niere eine Lösung rückresorbiert, die in ihrer Zusammensetzung in bezug auf die Ionen der besten physiologisch äquilibrierten Lösung (S. 657) entsprechen mag. Die Nichtschwellenstoffe sind dagegen solche, deren weiteres Verbleiben im Körper nutzlos ist; dazu gehören Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, aber auch Fremdstoffe, wie etwa Na_2SO_4. Diese Nichtschwellenstoffe müssen dann in größerer Konzentration deshalb diuretisch wirken, weil die Resorptionskraft der Epithelien nicht groß genug ist, um gegen den von ihnen ausgeübten osmotischen Druck so viel Wasser wie sonst ins Blut zurückzubefördern. Aber aus demselben Grunde können auch Schwellenstoffe, wie Traubenzucker oder Harnstoff, Diurese erzeugen, wenn ihre Konzentration nur in genügendem Maße den Schwellenwert überschreitet.

Überblickt man nun die hier angeführten vielen Erfahrungen, so findet man, daß manche von ihnen im Widerspruch mit der Theorie von Cushny stehen. Ich erwähne darunter nur den mikrochemischen Nachweis von Harnstoff in den Zellen der Tubuli contorti, ferner den Übertritt von Na_2SO_4 und Harnstoff von der Blutseite in die Kanälchen bei der Niere vom Frosch[1]). Die Theorie ist also nicht befriedigend. —

Fassen wir nun zum Schluß noch einmal zusammen, aus welchen Komponenten sich die Harnbereitung zusammensetzt, so finden wir, daß in den Glomeruli ein provisorischer Harn abfiltriert wird; darüber

[1]) Siehe ferner Mayrs, Journ. of physiol. **56**, 58 (1922).

lagert sich vielleicht eine besondere, die Zusammensetzung des Filtrats ändernde sekretorische Tätigkeit der Glomeruli. Der provisorische Harn wird sodann durch die Wandungen der Harnkanälchen umgewandelt, teils durch Rückresorption seiner einzelnen Bestandteile, teils durch sekretorische Zulieferungen. Je reichlicher der provisorische Harn fließt, sei es durch Steigerung von Filterdruck oder Filterfläche, sei es durch Hydrämie, um so weniger Zeit bleibt den Wandungen, ihre Veränderungen an dem Inhalt vorzunehmen. Daher wird, worauf besonders Starling aufmerksam machte, der Harn der Blutflüssigkeit um so ähnlicher, je rascher er gebildet wird. Über den Mechanismus der osmotischen Arbeitsleistungen der Niere wissen wir bisher garnichts.

Zwölftes Kapitel.

Zur physikalischen Chemie des Stoff- und Energiewechsels.

Wenn man nach den Kennzeichen des Lebens fragt, so wird mit Recht in erster Linie der Stoffwechsel genannt. Darunter versteht man bekanntlich nicht bloß den Wechsel der in der Zelle eingeschlossenen Stoffe, d. h. eine Summe chemischer Reaktionen. Sondern als ein wesentliches Definitionsmoment kommt hinzu, daß dem reagierenden chemischen System die Fähigkeit der Selbstregulation eigen ist; das bedeutet die Fähigkeit, sich wechselnden äußeren Einflüssen, bestehend in wechselnder Zufuhr von veränderlicher Substanz, in wechselnder Zufuhr eines der wichtigsten Reaktionsfaktoren, der Wärme, in wechselnder Abfuhr von veränderter Substanz, durch Variierung des Ausmaßes und Tempos der einzelnen Stoffwechselreaktionen anzupassen, so daß trotz allem das chemische System die Eigenart seiner Zusammensetzung in der Hauptsache konserviert, daß es sich, wie du Bois-Reymond es ausgedrückt hat, im dynamischen Gleichgewicht erhält. Dieser Fähigkeit der Selbstregulation, welche uns beim höheren Organismus, etwa beim Säuger, in der abgestuften Tätigkeit des Atemzentrums oder der Gefäßapparate, in den Sekretionsvariationen an den Drüsen seines Intestinaltrakts so oft in die Augen springt, begegnen wir schon bei den niedrigsten Wesen; z. B. kriecht die wohlgenährte Amöbe an weiterem Nahrungsmaterial, dem sie begegnet, ohne zu reagieren, vorbei. In dieser Fähigkeit der Regulation steckt aber implicite auch die allgemein die Organismen charakterisie-

rende Fähigkeit der Reizbarkeit; denn die veränderte Funktion ist ja das Symptom der stattgehabten Reizung. Das Problem des dynamischen Gleichgewichts ist danach also recht eigentlich ein Fundamentalproblem der Lehre von den Lebensprozessen.

Es soll nun die erste Aufgabe des folgenden Kapitels sein, Stoffwechsel, Selbstregulation und dynamisches Gleichgewicht vom Standpunkt der physikalischen Chemie aus zu betrachten[1]. Anschließend daran wird der Energiewechsel, werden die gegenseitigen Beziehungen, in die die verschiedenen Energieformen im Organismus zueinander treten können, in Kürze dargelegt werden.

Der Stoffwechsel und die intrazellulären Enzyme. Bis vor nicht langer Zeit hatte man keine Erklärung dafür, daß die an sich stabilen organischen Verbindungen, welche in den Zellen angetroffen werden, die Eiweißkörper, Kohlehydrate, Fette, Nukleine, während des Lebens weitgehenden Zersetzungen unterliegen, Zersetzungen, die nicht bloß in hydrolytischen Spaltungen bestehen, wie sie von den Verdauungsenzymen in erster Linie vollzogen werden, sondern auch in Zersprengung von Kohlenstoffketten, Abspaltung von Stickstoff u. a. Heute ist festgestellt, daß alles dies das Werk der intrazellulären Enzyme ist, ebenso wie diese — auch in den tierischen Zellen — mehr oder weniger komplizierte Synthesen zustande bringen können (siehe dazu Kapitel 6). Wenn wir also unter Stoffwechsel nichts weiter verstehen würden, als die Summe der einzelnen in den Zellen ablaufenden Reaktionen, dann wäre die Frage nach der Natur des Stoffwechsels einigermaßen befriedigend auf das Problem der Betätigung der Fermente zurückgeführt. Aber mit dem Begriff des Stoffwechsels verbinden wir auch die Vorstellung einer Ordnung der Reaktionen in dem Sinn, daß diese in bestimmter Reihenfolge aufeinander folgen, daß sie einander nicht stören, und daß die Quantität der Umsetzungen eine bestimmte ist. Wir müssen uns fragen, ob dies alles möglich ist, wenn wir in den Zellen bloß ein Gefäß erblicken, das mit einem Gemisch von Enzymen und von ihnen beeinflußbaren chemischen Verbindungen angefüllt ist, und um darüber ins Klare zu kommen, wollen wir zunächst das Zusammenwirken mehrerer gleichzeitig in einem Substrat enthaltener Fermente untersuchen.

---

[1] Über mathematische Ansätze zu physikalisch-chemischen Theorien der Reizung siehe besonders: Pütter, Pflügers Arch. **171,** 201 (1918); **175,** 371 (1919); **178,** 39 (1919); **180,** 260 (1920) und Lasareff, ebenda **135,** 197 (1910); **154,** 464 (1913); **193,** 1 und 231 (1921); **194,** 293 (1922); **196,** 177 (1922); **197,** 468 (1923); **199,** 290 (1923).

Das Zusammenwirken mehrerer Fermente. Offenbar ist es die Spezifität in der Wirkung zahlreicher Fermente, die die Gewähr dafür bieten kann, daß mehrere Reaktionen ganz unabhängig voneinander in demselben Reaktionsgemisch koexistieren. Auch wenn zwei Fermente an dem gleichen Substrat angreifen und aus ihnen verschiedene Reaktionsprodukte hervorgehen lassen, können beide Reaktionen ohne gegenseitige Störung verlaufen; die Menge der verschiedenen Reaktionsprodukte wird dann vor allem von der Größe der Reaktionskonstanten und von den relativen Fermentmengen abhängen. Ferner kann auch das Durchlaufen einer ganzen Stufenfolge von Reaktionen in Gegenwart eines Gemisches von Fermenten dadurch garantiert sein, daß, wiederum entsprechend der spezifischen Wirkung der einzelnen Fermente, jedes Ferment seine eigene Stufe katalysiert, daß aber ein Ferment erst dann in Aktion tritt, wenn ein anderes ein Reaktionsprodukt hervorgerufen hat, das nun Ausgangspunkt für die nächste Reaktion ist. Burian[1]) hat z. B. gleichzeitig die Oxydation von Xanthin zu Harnsäure durch Xanthinoxydase und die Zerstörung der Harnsäure durch Urikase eingeleitet. Sowohl die Geschwindigkeit der Xanthinoxydation wie die der Harnsäureumwandlung folgt der Gleichung der monomolekularen Reaktion. Hat man nun zu Beginn eines Versuchs im Reaktionsgemisch neben den zwei Enzymen das Xanthin in der Konzentration a, die Harnsäure in der Konzentration b und sind nach der Zeit t x Mole-Harnsäure aus Xanthin gebildet und y Mole-Harnsäure zersetzt, so muß bei gegenseitig ungestörter Betätigung der Fermente die Änderung der Harnsäurekonzentration im Verlauf des ganzen Prozesses durch die Gleichung:

$$\frac{d(x-y)}{dt} = k_1(a-x) - k_2(b+x-y)$$

gegeben sein; die Harnsäurekonzentration muß ein Maximum erreicht haben, wenn:

$$k_1(a-x) = k_2(b+x-y)$$

geworden ist, und Höhe und Zeit dieses Maximums müssen sich im Voraus berechnen lassen, wenn k_1 und k_2 bekannt sind. In der Tat ergaben die Versuche, daß sich die Vorgänge im Reaktionsgemisch den Gleichungen gut anschlossen.

Besonders wichtig ist auch die Möglichkeit der Verkoppelung mehrerer Reaktionen in einem Reaktionsgemisch; dadurch können auch Reaktionen erzwungen werden, die an sich einer Energiezufuhr von außen

[1]) Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 497 (1905).

bedürfen, um zustande zu kommen. Bei der Reaktionskoppelung wird nämlich durch eine freiwillig ablaufende Reaktion Energie disponibel gemacht, die für eine freiwillig nicht zustande kommende Reaktion nutzbar ist. Ein Beispiel solcher Reaktionskoppelung ist etwa die von Meyerhof nachgewiesene Oxydation der Milchsäure unter gleichzeitiger teilweiser Rückverwandlung der Milchsäure in ihr Ausgangsprodukt Glykogen im Muskel. Wir werden später (S. 851) auf die Energetik dieser Reaktion näher eingehen.

Den verschiedenen Fällen gegenseitiger Indifferenz von Fermentreaktionen stehen nun solche gegenüber, bei denen ein Ferment die Wirkung eines anderen stört. Brode[1]) hat z. B. die Geschwindigkeit der Oxydation von HJ durch H_2O_2 untersucht, wenn zwei Katalysatoren gleichzeitig die Reaktion beeinflussen. Er fand folgende Geschwindigkeiten:

Katalysatoren	Geschwindigkeiten		Katalysatoren	Geschwindigkeiten	
	beobachtet	berechnet		beobachtet	berechnet
$FeSO_4 + H_2MoO_4$	321	314	$FeSO_4 + CuSO_4$	1590	315
$H_2MoO_4 + CuSO_4$	250	247	$H_2SO_4 + H_2WoO_4$	370	275
$H_2MoO_4 + H_2WoO_4$	516	493	$H_2SO_4 + H_2MoO_4$	376	301
$H_2WoO_4 + CuSO_4$	300	294	$H_2WoO_4 + FeSO_4$	270	369

Man sieht, wie in den vier ersten Fällen die Wirkungen rein additiv sind, wie aber in den drei nächsten Fällen die Katalysatoren einander verstärken, im letzten Fall einander schwächen. Wie dies zu erklären ist, soll nicht erörtert werden. Die Störung kann jedenfalls so verlaufen, daß die Wirkung eines Ferments die eines zweiten geradezu aufhebt. Wenn z. B. durch ein Ferment aus einem Peptid Aminosäuren abgespalten werden, so können diese die außerdem in der Lösung vorhandenen H-Ionen soweit binden, daß ein zweites Ferment aus der H-Ionenzone, in der es wirken kann (S. 354), herausgerückt wird; oder wenn aus einem Nitril Blausäure abgespalten wird (S. 314), so kann dies als Fermentgift (S. 346) einen anderen Vorgang blockieren; oder wenn bei der Vergärung von Kohlehydrat Säure gebildet wird, so kann die Bildung von Indol, das in Abwesenheit des Kohlehydrats in dem Gärsubstrat aus Eiweiß entsteht, durch die Säurung unmöglich werden.

Die chemische Organisation der Zelle. Derartige Fälle von gegenseitiger Reaktionsstörung waren der Anlaß für das von Hofmeister[2]) aufgestellte bekannte Postulat einer „chemischen Organisation der Zelle".

---

1) Brode, Zeitsch. f. physik. Chem. **37**, 257 (1901). Siehe auch Bredig und Brown, ebenda **46**, 519 (1903).

2) F. Hofmeister, Naturwissensch. Rundschau 1901, 581.

Hofmeister erteilt nämlich der von Bütschli angenommenen Wabenstruktur des Protoplasmas eine ganz bestimmte Rolle; die Hohlräume des Wabensystems seien die Orte der einzelnen Stoffwechselreaktionen, und die verschiedenen Enzyme seien in die einzelnen Kammern eingeschlossen, die sie nicht verlassen können, weil die aus Kolloiden gebildeten Kammerwände eine Diffusion der kolloiden Fermente in andere Räume nicht zulassen, während die Reaktionsprodukte entsprechend ihrer kristalloiden Beschaffenheit in alle Teile der Zelle gelangen können. Diese Vorstellung spricht also sowohl einer merkwürdigen Architektur des Protoplasmas als auch dem kolloiden Charakter seiner Fermente eine bestimmte Bedeutung zu und macht zugleich verständlicher, daß der Ablauf des chemischen Geschehens wie durch eine Maschinenstruktur eine normierte Richtung erhält. Denn es ist ja eine häufig gemachte Erfahrung, daß die Verletzung oder gar Zertrümmerung eines lebenden Gewebes chemische Alterationen nach sich zieht, allerdings chemische Alterationen sehr verschiedener Art. Es kommt ebensowohl vor, daß eine aus der großen Summe von Reaktionen, welche den Stoffwechsel ausmachen, gesteigert, wie auch, daß eine andere gehemmt und eine dritte von dem Eingriff gar nicht betroffen wird. Eine Steigerung erfährt zum Beispiel die Autolyse bei Zerstörung der Struktur im Zelltod oder durch Narkotikum in übergroßen Konzentrationen (Chiari[1]). Gesteigert wird ferner die Milchsäureproduktion aus Glykogen im Muskel, wenn man ihn zerschneidet (Fletcher und Hopkins[2]) sowie die Glykogenverzuckerung im Froschei, wenn man es zerquetscht (Grode und Lesser[3]). Reaktionshemmung durch Zertrümmerung kommt dagegen z. B. bei der alkoholischen Gärung der Hefe vor; der Buchnersche Hefepreßsaft besitzt nur noch einen geringen Bruchteil der Gärkraft der intakten Hefe. Ferner wird der Sauerstoffverbrauch der Zellen im allgemeinen durch Verletzung oder Zerstörung stark reduziert. Doch kommen hierbei auch Ausnahmen vor, und das führt uns gleich zu einem Beispiel dafür, daß es auch Stoffwechselvorgänge gibt, welche von der Erhaltung der Struktur unabhängig sind; nach O. Warburg und Meyerhof[4]) bleibt z. B. die Atmung unbefruchteter Seeigeleier, im Gegensatz zu der der befruchteten, nach Zerreibung mit Quarzsand zunächst fast unverändert (s. auch S. 453). Wie erklären sich diese ganz verschiedenen Folgen?

[1]) Chiari, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 256 (1909).
[2]) Fletcher und Hopkins, Journ. of physiol. **35**, 247 (1907).
[3]) Grode und Lesser, Zeitschr. f. Biologie **60**, 371 (1913).
[4]) O. Warburg und Meyerhof, Pflügers Arch. **148**, 295 (1912).

Betrachten wir vom Standpunkt der Hofmeisterschen Hypothese über die chemische Organisation der Zelle zunächst die Fälle von Reaktionsbeschleunigung durch Störung der Struktur. Wir haben früher (S. 505) gesehen, daß nach den Analysen von Pascucci die Zellstromata zu etwa einem Drittel aus Lipoiden, zu etwa zwei Dritteln aus Eiweißkörpern bestehen. Wenn wir nun annehmen, daß das Stroma die Wände der Waben im Sinn der Bütschlischen Theorie bildet, so paßt die Hofmeistersche Anschauung recht gut für die Erklärung der genannten Beispiele von Beschleunigung; denn wenn z. B. beim Absterben einer Zelle oder durch Narkotika in größerer Konzentration die Kolloide der Wabenwände ausgeflockt (siehe S. 565) oder ihre lipoiden Anteile durch die Narkotika weggelöst werden (S. 578 und 568), so können nun Eiweiß und autolytisches Ferment in innigen Kontakt treten, nachdem sie vorher zufolge ihrer eigenen kolloiden Beschaffenheit und durch die Wabenwände voneinander getrennt gewesen waren.

Man kann hiergegen einen Einwand erheben: es ist durch das Hofmeistersche Laboratorium selbst[1]) gezeigt worden, daß Enzyme sowohl als auch andere hydrophile Kolloide, wie Eiweiß, bis zu einem gewissen Grade innerhalb von kolloiden Systemen, wie Gelatinegallerte, Agar u. a. diffundieren (siehe S. 289), so daß an der von Hofmeister vorausgesetzten Fähigkeit der kolloiden Wabenwände, Kolloide voneinander getrennt zu halten, gezweifelt werden kann. Freilich kommen verschiedene Umstände in Betracht, welche die Durchlässigkeit der kolloiden Membranen für die Kolloide stark reduzieren können; je größer der Anteil der Kolloidsubstanz am Aufbau der Membran im Verhältnis zum Quellungswasser, um so weniger durchlässig ist die Membran; ferner spielt die elektrische Ladung der Membran eine Rolle, mehr oder weniger im Zusammenhang damit ihr Adsorptionsvermögen u. a.; für solche Festlegung von Enzymen und Eiweißkörpern durch Adsorption wurden früher auch schon Beispiele angeführt (S. 180 und 564)[2]). Es ist demnach vielleicht angemessener, die Hofmeistersche Vorstellung von der chemischen Organisation der Zelle in der Richtung zu erweitern, daß die räumliche Trennung der Reaktionsorte nicht bloß durch die Indiffusibilität der Enzyme und anderer Kolloide vermittelt gedacht wird, sondern auch durch Affinitäten mechanischer, elektrischer oder vielleicht auch chemischer Natur, welche z. B. die Enzyme an bestimmten

[1]) Siehe auch Ruhland, Biolog. Zentralbl. **33**, 337 (1913).

[2]) Siehe zu diesen verschiedenen Einflüssen auch Zangger, Ergebnisse der Physiologie **7**, 99 (1908).

Orten im Innern der Zellen, an bestimmten Stellen der Grenzflächen zwischen Stroma und flüssigem Zellinhalt festhalten. Die Hofmeistersche Vorstellung wäre dann auch nicht an die Annahme der strittigen Wabenstruktur des Protoplasmas gebunden, sondern vertrüge sich gerade so gut mit einer Netzstruktur oder sonst einer Struktur, deren Zerstückelung und Durchmischung der Teile auf jeden Fall die beschriebenen Reaktionssteigerungen zur Folge haben würde.

Wenden wir uns nun den Reaktionshemmungen durch Störung der Struktur zu. Besonders haben Versuche von O. Warburg über die Zellatmung auf den Beweis hingezielt, daß die Größe des Sauerstoffverbrauchs der Größe der Strukturentfaltung in den Zellen parallel geht[1]. Ich erinnere an früher angeführte Daten (S. 483), nach denen der Sauerstoffverbrauch von Zellen, wie der Seeigeleier, vom Zustand der Plasmahaut, also einem Bestandteil der Zellstruktur, abhängig ist. Diese Versuche waren der Ausgangspunkt für weitere Schlüsse und Versuche; ist die Atmungsgröße eine Funktion der Struktur-, d. h. der Grenzflächenentfaltung, so muß jede Verkleinerung die Atmungsgröße herabsetzen, jede Vergrößerung sie steigern. Dem entspricht, daß nach zahlreichen Versuchen von Palladin[2] bei Pflanzen, von Thunberg[3] und von Battelli und Stern[4] bei tierischen Organen die Atmung durch Zertrümmerung der Zellen stark reduziert wird; nach Fletcher und Hopkins[5] verschwindet in Gegenwart von Sauerstoff die in der Muskelsubstanz gebildete Milchsäure nicht mehr, wie sonst, wenn der Muskel zerschnitten, seine Struktur also mehr oder weniger vernichtet ist; ferner sinkt nach Warburg[6] der Sauerstoffverbrauch bei den kernhaltigen atmenden Blutkörperchen und befruchteten Seeigeleiern auf einen um so kleineren Rest ab, je vollständiger die Zellen durch Quarzsand oder sonst mechanisch zermalmt werden. Wenn man dagegen in einem Brei scharf zusammenzentrifugierter kernhaltiger Blutkörperchen durch Gefrieren und Wiederauftauen Hämolyse erzeugt, so sinkt nach Warburg[7] die Atmung

---

[1] O. Warburg, Die Wirkung der Struktur auf chemische Vorgänge. Jena 1913; Ergebnisse der Physiologie **14**, 253 (1914).

[2] Palladin, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **47**, 407 (1906).

[3] Thunberg, Skandinav. Arch. **22**, 406 (1909).

[4] Battelli und Stern, Biochem. Zeitschr. **21**, 487 (1909); **34**, 263 (1911). Siehe auch S. 459.

[5] Fletcher und Hopkins, Journ. of physiology **35**, 247 (1907).

[6] O. Warburg, Pflügers Arch. **145**, 277 (1912).

[7] O. Warburg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **70**, 413 (1911).

überhaupt nicht (siehe auch S. 453), weil die Struktur bei dieser Art der Zellzerstörung nicht mit vernichtet wird, nur gröbere Einrisse erleidet. Andererseits spricht nach Warburg für die Bedeutung der Strukturentfaltung, daß beim Seeigelei nach der Befruchtung mit dem Beginn der Furchung die Atmung enorm in die Höhe schnellt (siehe S. 153).

Eine Erklärung für diese Zusammenhänge liegt in ihren Beziehungen zu den Adsorptionskatalysen (S. 339 ff.). Wiederum hat Warburg gezeigt, daß die Struktur als Adsorbens wirksam ist. Namentlich ist dafür auf die Narkotisierbarkeit der Cysteinverbrennung an Kohle zu verweisen, welche, wie wir (S. 557) sahen, durch die Verdrängung der Aminosäuren von der Struktur, d. h. von der Kohleoberfläche durch die oberflächenaktiven Narkotika zustande kommt, ebenso wie auf die ganz analoge narkotische Hemmung der Atmung von Vogelblutkörperchen und der Assimilation der Kohlensäure durch Grünalgen [1]. Die Hemmung der Atmung durch Zerstörung der Struktur kann aber vielleicht noch einen anderen Grund haben; der ebenfalls schon früher (S. 722) erwähnt wurde. Nathansohn [2] hat die Hypothese aufgestellt, daß die Membranen, welche das Protoplasma vielleicht so unterteilen, daß Räume mit verschiedenem chemischen Inhalt gegeneinander abgegrenzt werden, der Sitz von Potentialsprüngen sind, und daß infolgedessen Membranströme innerhalb der Zellen zirkulieren, welche eine elektrolytische Oxydation und Reduktion, also Atmung bewirken.

Sehen wir von dieser letzten Erklärung der Hemmung durch Strukturzerstörung zunächst ab, so kommen wir also zu der Feststellung, daß die Zerstörung der Struktur als Adsorptionsort einerseits Stoffwechselreaktionen beschleunigt, andererseits hemmt. Der Widerspruch, der darin liegt, ist nur ein scheinbarer. Wären sämtliche Enzymreaktionen Adsorptionskatalysen, dann müßte an Stelle der Beschleunigung, welche in den vorher genannten Fällen infolge von Störung der Struktur zustande kommt, Verlangsamung oder totale Hemmung treten, sobald jeder Rest von Struktur, von Zweiphasigkeit, durch molekulare Zertrümmerung der Zellen aufgehoben würde. Zu dieser Annahme liegt aber kein Grund vor. Im Gegenteil kennt man die intrazellulären Fermente in erster Linie aus ihren Wirkungen in Extrakten aus den Zellen, also in Lösungen, und es ist sogar gezeigt worden, daß die Anheftung eines Enzyms an eine Oberfläche, wie etwa

[1] O. Warburg, Biochem. Zeitschr. **119**, 134 (1921).
[2] Nathansohn, Kolloidchem. Beihefte **11**, 261 (1919).

die Adsorption der Invertase an kolloides Eisenhydroxyd, keine Steigerung der fermentativen Fähigkeit durch die Schaffung einer zur Oberflächenkonzentrierung geeigneten Grenzfläche zur Folge hat [1]), oder daß sogar in manchen Fällen durch Adsorption das Ferment gelähmt wird [2]), um wieder aktiv zu werden, wenn es durch andere oberflächenaktive Stoffe, wie z. B. Saponin, von der Oberfläche ab in die Lösung zurückgedrängt wird [3]).

Periodische Katalysen. Wenn es nun innerhalb der Zellen Grenzflächen gibt, an denen chemische Reaktionen ablaufen, so darf die Vermutung geäußert werden, daß der automatisch-rhythmische Ablauf mancher Leistungen, wie etwa der Rhythmus des Atemzentrums oder der Rhythmus des Herzens, damit in Zusammenhang steht [4]). Es ist nämlich beobachtet worden, daß in heterogenen Systemen der Umsatz öfter mit periodischen Vorgängen verknüpft ist, wie periodischen Bewegungen der Grenzfläche, periodisch zu- und abnehmender Auflösung der einen Phase in der anderen oder periodisch wechselnden elektromotorischen Kräften zwischen den beiden Phasen; der Zusammenhang dieser Vorgänge mit der chemischen Reaktion beruht wahrscheinlich darauf, daß die letztere Änderungen in der Oberflächenspannung der Grenzschicht erzeugt, welche dann ihrerseits Bewegungen auslöst, die die Kontinuität der zwischen den Phasen sich abspielenden chemischen Umsetzungen zeitweilig aufhebt [5]). Der bekannteste Fall der Art ist die von Bredig, Weinmayr und Wilke [6]) beobachtete periodische Katalyse von Wasserstoffperoxyd. Wenn man eine Quecksilberfläche mit neutraler, bzw. ganz schwach alkalischer H_2O_2-Lösung überschichtet, so steigen, oft viele Stunden lang, von der Kontaktfläche die Sauerstoffbläschen in deutlichem, regelmäßigem Rhythmus auf, dessen Tempo durch verschiedene Faktoren, wie Temperatur, Säure und Alkali, Salze, Alkohole, verschiedenartig beeinflußt werden kann. Der gleichmäßige Wechsel der Gasentwicklung ist leicht zu registrieren; man erhält dann

---

[1]) Meyerhof, Pflügers Arch. **157**, 251 (1914). Siehe auch S. 564.

[2]) Siehe besonders Hedin, Biochem. Journ. **1**, 484 (1906); Zeitschr. f. physiol. Chemie **60**, 364 (1909).

[3]) Jahnson-Blom (unter Hedin), Zeitschr. f. physiol. Chemie **82**, 178 (1913).

[4]) Über das weit verbreitete Vorkommen rhythmischer Vorgänge in den Organismen siehe F. W. Fröhlich, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **13**, 1 (1911).

[5]) Wilhelm Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 33 und 204 (1900); Quincke, Wied. Ann. **35**, 614 (1888); Bernstein, Pflügers Arch. **80**, 628 (1900).

[6]) Bredig und Weinmayr, Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 602 (1903); Bredig und Wilke, Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F. **8**, 165 (1904); Bredig, Biochem. Zeitschr. **6**, 283 (1907).

Kurven, welche mehr oder minder an die bekannten Registrierungen physiologischer Phänomene erinnern; ich gebe als Beispiele die zwei Kurven der Abb. 103.

Die periodischen Reaktionen kommen allerdings nicht bloß in ausgesprochen heterogenen Systemen vor, sondern anscheinend auch in mikroheterogenen Systemen (s. S. 208), d. h. kolloidalen Lösungen. Nach den Untersuchungen von J. A. de Jonge[1]), Temminck Groll[2]), de Bruijne[3]) und Sluiter[4]) verläuft nämlich die Selbstzersetzung verschiedener Enzyme in rhythmischer Weise, so daß, wenn man Proben

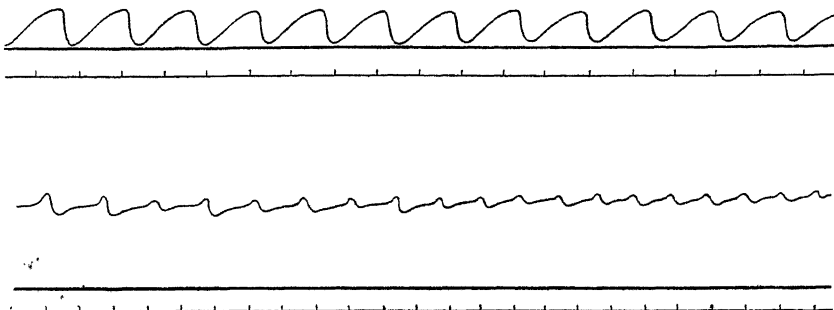



Abb. 103.

derselben Fermentlösung zu verschiedenen Zeiten zum gleichen Substrat hinzusetzt, die Umwandlung abwechselnd mit größerer und geringerer Geschwindigkeit vor sich geht. Nach Temminck Groll ist auch die Spontaninaktivierung mancher Metallsole ein Schwingungsvorgang[5]). Die Perioden sind bei den verschiedenen Vorgängen sehr verschieden lang; bisweilen umfassen sie einen Tag, bisweilen beträgt die Schwingungsdauer nur wenige Sekunden.

Selbstregulation. Auch die regulatorischen Fähigkeiten der lebenden Zellen stehen offenbar in Abhängigkeit von den Eigenschaften der intrazellulären Fermente. Bevor dies indessen dargelegt ist, wollen wir uns klar machen, daß eigentlich schon in jedem einfachen chemischen Gleichgewicht eine Art selbstregulatorischer Einrichtung gegeben ist.

Betrachten wir zu diesem Zweck das Gleichgewicht zwischen Hämoglobin und Sauerstoff einerseits und Oxyhämoglobin andererseits, das sich als Folge der Reversibilität der Reaktion[6]) jeweils zwischen ihren Komponenten einstellt. Nach Hüfner[7]) ent-

[1]) J. A. de Jonge, Arch. néerl. de physiol. **1**, 182 (1917).

[2]) Temminck Groll, ebenda **1**, 403 (1917); auch Kolloidzeitschr. **21**, 138 (1917).

[3]) de Bruijne, Arch. néerl. de physiol. **2**, 358 (1918).

[4]) Sluiter, ebenda **8**, 34 (1923).

[5]) Siehe auch Paal und W. Hartmann, Ber. d. d. chem. Ges. **51**, 894 (1918).

[6]) Donders, Pflügers Arch. **5**, 20 (1872).

[7]) Hüfner, Arch. f. Physiol. 1894, 130; 1900, 39; 1901, Suppl. 187; 1903, 217.

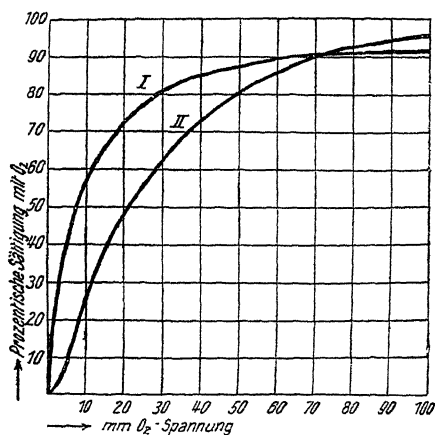
spricht bei reinen Hämoglobinlösungen das Gleichgewicht der einfachen Gleichung: 1 Hämoglobin + 1 $O_2 \rightleftarrows$ 1 Oxyhämoglobin; das Gleichgewicht ist also nach dem Massenwirkungsgesetz auszudrücken durch:

$$k = \frac{[H(HbO_2)]}{[H.Hb].[O_2]},$$

wenn durch die Formeln $H(HbO_2)$ und HHb die Säurenatur des Hämoglobins und Oxyhämoglobins zum Ausdruck gebracht wird, mit der wir später zu tun haben werden. Bezeichnet man mit y die relative Sättigung oder den Sättigungsgrad des Blutfarbstoffs mit Sauerstoff, mit x die zugehörige Sauerstoffspannung, so kann man auch schreiben:

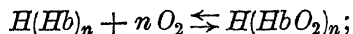
$$\frac{y}{1-y} = kx.$$

Abb. 104.

Dies ist die Gleichung einer gleichseitigen Hyperbel, welche nach Hüfner in der Tat die Gleichgewichtsverhältnisse richtig zum Ausdruck bringt (siehe Abb. 104, Kurve 1).

Untersucht man indessen das Gleichgewicht beim Blut an Stelle der reinen Hämoglobinlösungen, so gelangt man zu einem komplizierteren Ausdruck der gegenseitigen Beziehungen der Reaktionskomponenten. Die Kurve, welche die Abhängigkeit der prozentischen Sättigung von der O_2-Spannung darstellt, zeigt nicht mehr den Verlauf einer Hyperbel, sondern ist S-förmig gekrümmt (siehe Abb. 104, Kurve 2 (Bohr[1])). Dies liegt nach Barcroft[2]) nur an der Anwesenheit der Salze und der Kohlensäure im Blut; entfernt man diese durch Dialyse, so geht die S-förmig gekrümmte Kurve in die gleichseitige Hyperbel über. Nach A. V. Hill[3]) besteht die Wirkung von Salzen und Säuren darin, daß sich in ihrer Gegenwart je nach ihrer Konzentration und Qualität die Hämoglobinmoleküle in verschiedener Zahl zu größeren Komplexen vereinigen, so daß die Reaktion nunmehr der Gleichung entspricht:

---

1) Bohr, Zentralbl. f. Physiol. **17**, 683 (1904); Nagels Handb. der Physiol. I 73 (1905).
2) Barcroft und Camis, Journ. of physiol. **39**, 118 (1909); Barcroft und Roberts, ebenda **39**, 143 (1909); siehe auch Barcroft u. Hill, ebenda **39**, 411 (1910).
3) A. V. Hill, Journ. of physiol. **40**, IV (1910).

$$H(Hb)_n + n\,O_2 \rightleftarrows H(Hb\,O_2)_n;$$

n bedeutet dabei die mittlere Anzahl der sich zusammenlagernden Hämoglobinmoleküle. Nach Hill ist dies Gleichgewicht zu formulieren durch:

$$\frac{y}{1-y} = kx^n,$$

eine Gleichung, welche eine S-förmig gekrümmte Kurve wiedergibt. Aus den Messungen von Barcroft[1]) und anderen ergibt sich, daß bei Menschenblut n etwa gleich 2·2 ist.

Betrachten wir nun, inwiefern ein Gleichgewichtssystem mit den genannten Komponenten die selbstregulatorischen Eigenschaften eines Organismus zu verbildlichen vermag. Sobald aus der Blutflüssigkeit infolge von Sauerstoffzehrung in den von ihr durchströmten Geweben Sauerstoff in diese abfließt, wird der verloren gegangene Sauerstoff automatisch aus dem Reservoir des Oxyhämoglobins nachgeliefert; umgekehrt geht bei Angebot in den Lungen Sauerstoff aus der Blutflüssigkeit in dies Reservoir über, so daß sich in jedem Fall — wenigstens bei normalen Gasspannungen — die Konzentration des gelösten Sauerstoffs verhältnismäßig wenig ändert.

Bei der Durchströmung der Organe gelangt nun aber als Stoffwechselschlacke CO_2 ins Blut, und indem in den Lungen aus der Alveolarluft Sauerstoff in das Blut eindringt, sorgt dieser in zweckmäßiger Weise gleichzeitig auch für eine Verstärkung der Abdunstung des CO_2. Dies beruht nach W. E. L. Brown und A. V. Hill[2]) auf folgendem: wie bereits gesagt, verhalten sich Hämoglobin und Oxyhämoglobin wie schwache Säuren: $H(Hb)_n \rightleftarrows H^{\cdot} + (Hb)_n'$ und $H(HbO_2)_n \rightleftarrows H^{\cdot} + (HbO_2)_n'$. Bezeichnet man mit k_1 und k_2 die Dissoziationskonstanten dieser Säuren, so gilt nach Brown und Hill die Gleichung:

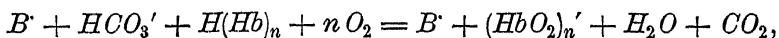
$$\frac{y}{1-y} = k\frac{1+[H^{\cdot}]/k_1}{1+[H^{\cdot}]/k_2}.$$

Bestimmt man also die prozentische Sättigung bei einer Anzahl verschiedener $H^{\cdot}$-Konzentrationen, so kann man k_1 und k_2 berechnen. Es ergibt sich $k_1 = 7{\cdot}5\,.\,10^{-9}$, $k_2 = 5\,.\,10^{-7}$. k_2, die Dissoziationskonstante des Oxyhämoglobins, ist also 67 mal größer als k_1, die des reduzierten Hämoglobins; Oxyhämoglobin ist also die stärkere Säure, an Stärke etwa der Kohlensäure ($k = 5{\cdot}9\,.\,10^{-7}$ bei 37°) vergleichbar. Hiermit

1) Siehe besonders: Barcroft, Biochem. Journ. **7**, 481 (1913); Barcroft, A. V. Bock, A. V. Hill, T. R. Parsons, W. Parsons und Shoji, Journ. of physiol. **56**, 157 (1922).

2) W. E. L. Brown und A. V. Hill, Proc. Roy. Soc. B **94**, 297 (1923); siehe auch L. J. Henderson, Journ. of biol. chem. **41**, 401 (1920).

stimmt überein, daß nach W. E. L. Brown[1]) Oxyhämoglobin auch die größere Leitfähigkeit besitzt als Hämoglobin. Leitet man also in CO_2-haltiges, O_2-freies Blut O_2 ein, so wird sich die Reaktion abspielen:

$$B^{\cdot} + HCO_3' + H(Hb)_n + n\,O_2 = B^{\cdot} + (HbO_2)_n' + H_2O + CO_2,$$

in der $B^{\cdot}$ die Basen bedeutet, welche an Hämoglobin und Oxyhämoglobin gebunden werden können. Das Oxyhämoglobin tritt also mit der Kohlensäure in Konkurrenz um die Basen und kann sie durch Massenwirkung austreiben.

Aber es spielt sich noch ein weiterer, für den normalen Blutgaswechsel wichtiger regulativer Vorgang im Blut ab. Nicht nur sorgt die Sauerstoffaufnahme in den Lungen für die Entfernung der Kohlensäure aus dem Blut dadurch, daß der Sauerstoff die CO_2-Spannung steigert, sondern auch umgekehrt bewirkt die CO_2-Aufnahme in den Geweben oder auch die Abgabe von Milchsäure durch die Muskeln, überhaupt das Auftreten jeder Säure den verstärkten Austritt von Sauerstoff, so daß die arbeitenden Organe besser mit Sauerstoff versorgt werden (Bohr). Nach den Messungen besonders von Barcroft[2]) drückt sich dies in der Formulierung des aus der Massenwirkung folgenden Hämoglobingleichgewichts durch eine Verkleinerung des Wertes der Gleichgewichtskonstanten k aus, während n unverändert bleibt; durch die Säure wird also die Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin vermindert. Auch dieser Einfluß ist von Brown und Hill erklärt worden: in dem Gemisch von Hämoglobin, Oxyhämoglobin und Sauerstoff bestehen folgende vier Gleichgewichte:

$$\frac{[H^{\cdot}].[(Hb)_n']}{[H(Hb)_n]} = k_1, \quad \frac{[H^{\cdot}].[HbO_2)_n']}{[H(HbO_2)_n]} = k_2, \quad \frac{[H(HbO_2)_n]}{[H(Hb)_n].[O_2]^n} = k_3, \quad \frac{[(HbO_2)_n']}{[(Hb)_n'].[O_2]^n} = k_4.$$

Nun ist k_2 67 mal größer als k_1. Dann muß nach den Autoren aber auch k_4 67 mal größer sein als k_3, d. h. das Ion des reduzierten Hämoglobins $(Hb)_n'$ hat eine 67 mal größere Affinität zum Sauerstoff als das Molekül $H(Hb)_n$. Da nun bei Zutritt von Kohlensäure oder einer anderen Säure zum Blut die Dissoziation der sehr schwachen Säure $(H(Hb)_n$ zurückgedrängt wird, so folgt daraus, daß auch die Bindung des Sauerstoffs im Blut abnehmen muß.

---

1) W. E. L. Brown, Journ. of physiol. **57**, LXVIII (1923).

2) Barcroft, Biochem. Journ. **7**, 481 (1913). Siehe ferner: Barcroft, A. V. Bock, T. R. Parsons, W. Parsons und Shoji, Journ. of physiol. **56**, 157 (1922); Donegan und T. R. Parsons, ebenda **52**, 325 (1918); L. J. Henderson, Journ. of biol. chem. **41**, 401 (1920); Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **78**, 112 (1917); Adair, Journ. of physiol. **55**, XVI (1921).

Eine Anzahl von Selbstregulationen im Atmungschemismus ist also ohne weiteres als Folge des Massenwirkungsgesetzes zu verstehen. Wir werden auf das Gleichgewicht zwischen Hämoglobin und Sauerstoff übrigens noch einmal in anderem Zusammenhang zurückkommen (S. 870), um den Einfluß der Temperatur darzulegen. Von dieser Erörterung sei hier bei der Analyse der zweckmäßigen Selbstregulationen nur eines vorweggenommen. Wir werden finden, daß der Sättigungsgrad des Hämoglobins für Sauerstoff um so größer ist, je niedriger die Temperatur (P. Bert); besonders bei niedrigen Sauerstoffdrucken wird die Affinität zum Sauerstoff durch Temperatursenkung sehr stark erhöht. Im menschlichen Blut ist der Sättigungsgrad z. B. für 5 mm O_2-Druck (neben 40 mm CO_2-Druck) bei 38° etwa 3%, bei 0° 70%. Dies Verhalten ist für manche Wassertiere, die bei niederer Temperatur und niederer O_2-Spannung leben, von großer Bedeutung (Krogh und Leitch[1]). Fische vermögen auch unter solchen Bedingungen ihr Sauerstoffreservoir genügend zu füllen, sind freilich zugleich insofern benachteiligt, als die Tendenz des Sauerstoffs, in die Organe, z. B. in die arbeitenden Muskeln, abzufließen, nur gering ist, durch die sich dort bildende Kohlensäure allerdings vergrößert wird.

Aber auch die Eigenschaften der intrazellulären Fermente, auf die wir nun noch einmal zurückkommen, befähigen sie zur Mitwirkung an den selbstregulatorischen Vorgängen. Wir haben früher (S. 305 u. 355) erfahren, daß viele Enzyme durch die Produkte ihrer eigenen katalytischen Leistung geschwächt oder ausgeschaltet werden können, und daß das oft in reversibler Weise geschieht. Z. B. das Emulsin, durch welches Salicin in Saligenin und Traubenzucker gespalten wird, hemmt sich selbst durch seine Tätigkeit und erlangt erst seine ursprünglichen Fähigkeiten wieder, wenn die Spaltprodukte aus dem Reaktionsgemisch entfernt sind. Entsprechend können wir uns wohl vorstellen, daß, wenn vom wechselnd zusammengesetzten Medium her der Zelle ein Überschuß von spaltbarem Material zugeführt wird, die Zersetzungsprodukte im Innern der Zelle von selbst die die Norm übersteigende Spaltung einschränken; das intrazelluläre Enzym wird ausgeschaltet, bis die Zersetzungsprodukte mit Hilfe eines zweiten Enzyms in einer zweiten Reaktion, in der sie nun nicht mehr Reaktionsprodukt, sondern Ausgangsmaterial sind, verbraucht sind; dann erst setzt die erste Spaltung von neuem ein. Bis dahin ist aber auch die Zufuhr vom Zellmedium her verlangsamt worden; denn indem das erste Enzym seine Tätigkeit mehr

[1]) Krogh und Leitch, Journ. of physiol. 52, 288 (1919).

und mehr einstellte, stieg die Konzentration des dem Medium entstammenden Stoffes im Protoplasma, damit flachte sich das Konzentrationsgefälle ab, und der osmotische Antrieb zum Nachschub von außen her verringerte sich.

So mögen manche der charakteristischen regulatorischen Vorgänge aufzufassen sein, wie etwa die folgenden von Pfeffer und Hansteen[1]) beobachteten Erscheinungen: Der Abbau der im Endosperm vieler Pflanzensamen gespeicherten Stärke zu löslichen Produkten wird durch den Bedarf der wachsenden Keimpflanze an Kohlehydraten reguliert; denn sistiert man künstlich die Entwicklung der Pflanze, so hört auch der Stärkeverbrauch im Endosperm auf. Es läßt sich nun wahrscheinlich machen, daß die Anhäufung des bei der Stärkespaltung entstehenden und von dem in seiner Bildung gehemmten Keimling nicht mehr verarbeiteten Zuckers die Ursache für den Stillstand des Abbaus im Endosperm ist. Wenn man nämlich das Endosperm von Zea Mais oder Hordeum vulgare isoliert und an Stelle des Schildchens ein Gipssäulchen anbringt, auf welches das Endosperm nun zu liegen kommt, so schreitet der Stärkeabbau im Endosperm entweder fort, oder er bleibt alsbald stehen, je nachdem ob man das Säulchen in ein großes oder in ein winziges Quantum Wasser hineinstellt. Im ersten Fall diffundiert der sich im Endosperm bildende Zucker durch das poröse Säulchen in die reichliche Wassermenge, und seine Konzentration an der Berührungsstelle des Säulchens mit dem Endosperm bleibt dauernd niedrig, als würde der Zucker fort und fort in dem sonst statt des Säulchens angelagerten Keimling verbraucht; im zweiten Fall dagegen steigt die Konzentration des Spaltproduktes mehr und mehr, und der normale, wohl sicherlich enzymatische Abbau wird dadurch gehemmt[2]).

Ein anderer Fall von selbstregulatorischer Hemmung einer Stoffwechselreaktion betrifft die Milchsäurebildung aus Kohlehydrat im zer-

---

[1]) Pfeffer und Hansteen, Ber. über d. Verhandl. d. Gesellsch. d. Wissensch. in Leipzig **45**, 421 (1893).

[2]) Overton machte die Beobachtung, daß, wenn man eine Pflanzenzelle plasmolysiert, in welcher sich stärkehaltige Chromatophoren befinden, manchmal eine Neubildung von Stärke zu beobachten ist [Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich **44**, 132 (1899)]. Offenbar führt hier die Konzentrierung der Stärkespaltungsprodukte durch die Plasmolyse zur Synthese. [Siehe auch Iljin, Biochem. Zeitschr. **132**, 494 (1923)]. Entsprechend fand Butkewitsch, daß in Rinden von großem Amylasegehalt im Frühjahr, wo sonst energische Stärkelösung stattfindet, Stärkeneubildung eintritt, wenn man die Rinden in Traubenzuckerlösung taucht [Biochem. Zeitschr. **10**, 314 (1908)]. Siehe aber auch Lundegårdh, Jahrb. f. wiss. Bot. **53**.

schnittenen Muskel nach Laquer[1]) und Meyerhof[2]). Die Säurebildung steigt nämlich anfangs rasch an und verlangsamt sich dann mehr und mehr bis zum völligen Stillstand. Dies ist aber eine Bremsung des Prozesses durch die Säureanhäufung bzw. durch das Anwachsen der $H^{\cdot}$-Konzentration. Denn wenn man das letztere entweder durch eines der bekannten Puffersysteme oder noch einfacher durch eine $NaHCO_3$-Lösung verhindert, dann schreitet die Milchsäurebildung viel weiter fort als sonst. Entsprechendes trifft nach Meyerhof[3]) auch für den unversehrten Muskel zu.

Äußerlich ganz ähnlich ist der Verlauf der Säurebildung aus Kohlehydrat durch die Gärwirkung des Bact. coli nach Verzár[4]). In Lösungen von 1—10% Traubenzucker bleibt die Säurebildung bei dem gleichen Prozentgehalt bzw. der gleichen $H^{\cdot}$-Konzentration stehen; neutralisiert man dann die Säure, so beginnt die Bildung von neuem. Hier wirkt aber die Säure wohl nicht direkt hemmend auf die Säurebildungsreaktion, sondern indirekt, indem bei einer bestimmten Säurekonzentration die Vermehrung der Bakterien aufhört.

In diese Rubrik von Erscheinungen mögen aber auch noch andere Beobachtungen über den Stoffwechsel fallen. So betrachtet Lichtwitz[5]) die einige Tage andauernde Zunahme in der Ausscheidung von Ammoniak und Aminosäuren, die Abnahme in der Ausscheidung von Harnstoff, die bei Mensch und Hund nach einmaliger Zufuhr einer großen Dose von Harnstoff zu beobachten ist, als die Folge einer zeitweiligen Schädigung der regulären Harnstoffsynthese, und Weintraud[6]) und E. Frank[7]) sind der Ansicht, daß die Purine von verfütterter Nukleinsäure bei Hund und Schwein im Gegensatz zum Menschen deshalb quantitativ in Harnsäure übergehen, weil jene die gebildete Harnsäure größtenteils in Allantoin weiterverwandeln können, während bei diesem das nicht geschieht und die nach der Nukleinsäurezufuhr reichlich entstehende Harnsäure die weitere Bildung durch Fermenthemmung verhindert; daher steigt nach E. Frank beim Menschen die Fähigkeit, die Nukleinsäure in Harnsäure überzuführen, wenn diese durch Medikamente (Atophan) ausgeschwemmt wird.

---

1) Laquer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **93**, 60 (1914).

2) Meyerhof, Pflügers Arch. **188**, 114 (1921).

3) Meyerhof, ebenda **191**, 128 (1921).

4) Verzár, Biochem. Zeitschr. **91**, 1 (1918); ferner Verzár und Bögel, ebenda **108**, 207 (1920) und Verzár, Nábráczky u. Szányi, ebenda **141**, 13 (1923).

5) Lichtwitz, Verhandl. d. d. Kongr. f. inn. Mediz. 1911, 534; Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**, 402 (1912), auch **78**, 128 (1912).

6) Weintraud, Verhandl. d. d. Kongr. f. inn. Med. 1911.

7) E. Frank, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **68**, 349 (1912).

Die Selbstregulation des Stoffwechsels durch die Protoplasten läßt sich aber noch in anderer Weise mit ihrem Enzymgehalt in Zusammenhang bringen, nämlich so, daß manche Ausgangsstoffe oder auch Zerfallsprodukte die häufig in die Zellen eingeschlossenen unwirksamen Fermentvorstufen, die Zymogene, selbst aktivieren, und zwar je nach ihrer Konzentration in wechselnden Mengen. —

Arbeitsfähigkeit chemischer Systeme. Der Zustand des dynamischen Gleichgewichts, welcher sich im lebenden Protoplasma dauernd erhält, soll nun noch von einer anderen Seite her betrachtet werden. Ein chemisches System, welches, wie eben das Protoplasma, wenigstens im Idealfall konstant zusammengesetzt ist, wird man zunächst als ein in Ruhelage oder im echten Gleichgewicht befindliches System ansehen können. Die echten chemischen Gleichgewichte sind aber immer dadurch ausgezeichnet, daß sie unfähig sind, Arbeit zu leisten. Es muß erst eine Verschiebung des Systems aus der Gleichgewichtslage heraus vorgenommen werden, ehe — unter Rückkehr in den stabilen Zustand — das System Arbeitsfähigkeit erlangt. Beispielsweise muß, etwa mit Hilfe des elektrolysierenden Stromes, der Gleichgewichtszustand Wasser des Systems ($H_2 + O_2$) aufgehoben werden, damit aus dem System Arbeit in Gestalt eines Polarisationsstromes bezogen werden kann. Im Gegensatz hierzu ist das dynamische Gleichgewicht der Organismen stets arbeitsfähig; es ist vergleichbar etwa einer Dampfmaschine, welche durch irgendeine Selbstregulation andauernd die gleiche Kohlenmenge in sich aufnimmt und verbrennt, also auch stets denselben Inhalt hat, und dabei doch zu Leistungen befähigt ist, oder vergleichbar einem Wasserfall, in dem in gleichen Zeiten annähernd gleiche Mengen fallenden Wassers ihren Energiegehalt abgeben.

Es sollen hier nun zunächst die allgemeinen Bedingungen der Arbeitsfähigkeit chemischer Systeme dargelegt werden, um über die Arbeitsfähigkeit des gleichfalls den chemischen Systemen angehörenden Organismus ein Urteil zu gewinnen.

Wenn man in einem Gefäß eine chemische Reaktion verlaufen läßt, so wird fast immer eine Änderung des thermischen Verhaltens der Reaktionsmischung dabei zu beobachten sein; gewöhnlich wird Wärme gebildet, die Reaktion verläuft mit positiver Wärmetönung oder exotherm; in selteneren Fällen wird auch Wärme gebunden, die Reaktion verläuft mit negativer Wärmetönung oder endotherm. Wenn man z. B. einen Zinkstab in eine Kupfersulfatlösung eintaucht, so löst sich Zink auf, und Kupfer wird abgeschieden, gleichzeitig entstehen pro Grammäquivalent Umsatz etwa 26000 Grammkalorien. Nun

läßt sich aber, wenigstens prinzipiell, jede Umwandlung chemischer Energie durch besondere Anordnungen so vornehmen, daß neben oder an Stelle des thermischen Effektes der Reaktion Arbeit auftritt; die eben genannte Reaktion $Zn + CuSO_4 = Cu + ZnSO_4$ spielt sich z. B. im Daniell-Element ab, und dieses liefert Arbeit in Form von elektrischer Energie, welche beliebig in eine mechanische Energie oder in Wärme oder in Licht umgewandelt werden kann. Wegen dieser freien Verfügbarkeit zu allerlei Verwandlungen spricht man vom Auftreten von „freier Energie“ (Helmholtz). Jeder freiwillige, d. h. von selbst verlaufende chemische Vorgang kann also so geleitet werden, daß er mit Abgabe freier Energie verbunden ist, und zwar zeigt es sich, daß das Maximum an freier Energie, die größtmögliche Arbeitsleistung, dann erzielt wird, wenn der Vorgang in jedem Moment reversibel geleitet, d. h. so geleitet wird, daß er in jedem Moment in energetischer Hinsicht umgekehrt werden kann. Man bezeichnet diesen Satz, welcher die Bedingungen für das Auftreten von freier Energie präzisiert, als zweiten Hauptsatz der Thermodynamik. Zu solchen relativ seltenen, reversibel funktionierenden Vorrichtungen, mit denen die maximale freie Energie gewonnen wird, gehört z. B. die eben erwähnte Daniellkette, welche sich, wie wir früher (S. 108) sahen, aus vollkommen reversiblen Elektroden zusammensetzt.

Nun tritt, wie gesagt, auch bei reversibler Leitung neben der freien Energie gewöhnlich bei den freiwilligen Vorgängen auch noch ein — positiver oder negativer — Wärmeeffekt auf; nach dem ersten Hauptsatz, welcher die Unzerstörbarkeit der Energie aussagt, läßt sich daher die Gesamtheit der Energiewandlungen bei einem freiwilligen reversiblen Prozeß durch die Gleichung:

$$U = A + Q$$

darstellen, wenn man mit U die den Vorgang begleitende Abnahme der Gesamtenergie des chemischen Systems, mit A die freie Energie, mit Q die „gebundene Energie“ (Helmholtz), d. h. die auch bei reversibler Leitung neben A gebildete Wärme bezeichnet (siehe auch S. 713). Dabei ist zu beachten, daß A stets positiv ist, daß Q auch negativ sein kann, und daß, wenn $-Q$ einen größeren Wert annimmt als A, auch U negativ wird, d. h. der Vorgang verläuft dann unter Aufnahme von Energie, also mit negativer Wärmetönung.

Verwandlung von Wärme in Arbeit. Wichtiger als diese Formulierung des ersten Hauptsatzes ist hier für uns diejenige des zweiten, welcher von der Arbeitsfähigkeit sich verändernder Systeme handelt.

Für den populärsten, in unseren Dampfmaschinen realisierten Fall, daß die Wärme, welche durch eine nicht reversibel geleitete Verbrennung (von Kohle, Benzin usw.) entstanden ist, Arbeit leistet, indem der erwärmte Dampf sich ausdehnt und dabei abkühlt, gilt die Gleichung:

$$dA = -Q\frac{dT}{T},$$

welche besagt, daß die maximale freie Energie dA, welche die aufgenommene Wärmemenge $-Q$ bei reversibler Betätigung des sich ausdehnenden Dampfes zu liefern vermag, durch den Bruchteil $\frac{dT}{T}$, von $-Q$ angegeben ist, wenn die Abkühlung von $T + dT$ auf T zustande kommt. Durch Kombination der Formeln für die beiden Hauptsätze erhält man die Gleichung von Helmholtz:

$$A = U + T\frac{dA}{dT},$$

aus welcher die Abhängigkeit der freien Energie von der absoluten Temperatur hervorgeht; wir verwendeten diese Gleichung schon früher bei Besprechung der Bernsteinschen Membrantheorie (S. 713).

Verwandlung von chemischer Energie in Arbeit. Jedoch, da es ganz unwahrscheinlich ist, daß die Arbeitsleistungen, welche ein Organismus vollzieht, durch solche indirekte Ausnutzung der in den Nahrungsstoffen zugeführten chemischen Energie zustande kommen, indem durch irreversible Zersetzung die gesamte disponible Energie zuerst in Wärme übergeführt und diese dann erst zur Gewinnung von Arbeit verwendet wird (s. S. 844), so haben wir weiter den wichtigen Fall zu untersuchen, daß, ähnlich wie im Daniell-Element, der chemische Vorgang direkt Arbeit liefert. Wir wählen dazu ein möglichst einfaches Beispiel einer reversiblen Reaktion. Ein Stoff a wandle sich in einen Stoff b um nach der Reaktionsgleichung:

$$a \rightleftarrows b.$$

Im Gleichgewichtszustand sei $\frac{[b]}{[a]} = k.$

Nun sollen aber in dem Reaktionssystem, das wir betrachten, a und b nicht in diesen Gleichgewichtskonzentrationen enthalten sein, sondern in den Konzentrationen $[a]'$ und $[b]'$, und es erhebt sich die Frage: wie groß ist die maximale freie Energie, wenn sich 1 Mol a von der Konzentration $[a]'$ in 1 Mol b von der Konzentration $[b]'$ umwandelt? Die Lösung dieser Aufgabe gestaltet sich nach van't Hoff am einfachsten, wenn man die Umwandlung durch das im Gleichgewicht

$\frac{[b]}{[a]} = k$ befindliche System, das ebenfalls gegeben ist, hindurch erfolgen läßt, doch so, daß dessen Konzentrationen $[a]$ und $[b]$ dabei keine Änderungen erfahren; das wird dann der Fall sein, wenn in jedem Moment gleiche Mengen von a eingeführt, wie von b entfernt werden, vorausgesetzt, daß die Umwandlungsgeschwindigkeit groß ist.

Wenn sich ein Mol a von der Konzentration $[a]'$ bei der Konzentration $[a]$ umwandeln soll, so muß es auf diese Konzentration gebracht werden; dabei kann bei isothermer reversibler Leitung die Arbeit $RT \ln \frac{[a]}{[a]'}$ gewonnen werden (S. 104). Während dann a in das im Gleichgewicht befindliche System eingeführt wird und sich umwandelt, wird die äquivalente Menge von einem Mol b bei der Konzentration $[b]$ dem System entzogen und auf die Konzentration $[b]'$ gebracht; der maximale Arbeitsgewinn ist dabei $RT \ln \frac{[b]}{[b]'}$. Damit ist die Aufgabe gelöst, es ist ein Mol a von der Konzentration $[a]'$ in ein Mol b von der Konzentration $[b]'$ umgewandelt worden; der gesamte Arbeitsgewinn beträgt:

$$A = RT \ln \frac{[a]'}{[a]} + RT \ln \frac{[b]}{[b]'} = RT\left(\ln \frac{[a]'}{[a]} - \ln \frac{[b]'}{[b]}\right)$$

oder, wenn man das Verhältnis $\frac{[b]'}{[a]'}$ mit x bezeichnet:

$$A = RT(\ln k - \ln x) = RT \ln \frac{k}{x}.$$

Diese wichtige von van't Hoff gefundene Formel besagt, daß die maximale Arbeit, welche bei der freiwilligen chemischen Umwandlung bestimmter Mengen von Stoffen bei einer bestimmten Temperatur gewonnen werden kann, um so größer ist, je weiter das Reaktionssystem vom Gleichgewichtszustand entfernt ist. Das heißt also: durch die Umwandlung einer und derselben Menge eines Stoffes in einen anderen wird bei günstigster Ausnutzung des Vorganges keineswegs stets die gleiche Arbeitsmenge disponibel; vielmehr variiert diese in weiten Grenzen, und sie wird im Gleichgewicht sogar gleich Null; denn die van't Hoffsche Formel besagt ja, daß, wenn $x = k$ wird, A den Wert 0 erreicht. Im Gleichgewicht ist aber auch die Tendenz zur Umwandlung, die treibende Kraft der Reaktion, oder, wie man in Analogie zu dem Spezialfall der chemischen Reaktion im galvanischen Element sagt, „das chemische Potential" Null geworden, während sie um so größer ist, je weiter

das System von der Ruhelage entfernt ist; die freie Energie ist also ein Maß der chemischen Affinität.

Gewöhnlich wird die Gleichung von van't Hoff in der Form:

$$A = RT \ln k$$

geschrieben, indem die im Reaktionssystem vorhandenen Konzentrationen (a', b') willkürlich gleich 1 gesetzt werden.

Arbeitsfähigkeit eines galvanischen Elementes. Wir wollen nun zunächst die theoretisch gewonnene Gleichung von van't Hoff auf ihre Richtigkeit prüfen; dazu bedarf es einer Maschinerie, in welcher der arbeitliefernde chemische Vorgang reversibel geleitet werden kann, so daß die maximale freie Energie gewonnen wird. Als solch eine Maschine eignet sich am besten ein reversibles galvanisches Element. Die van't Hoffsche Gleichung lautet dann:

$$A = \pi F = RT \ln \frac{k}{x},$$

wenn π die elektromotorische Kraft, F 96540 Coulomb (S. 62 und 104) bedeutet; es ist also:

$$\pi = \frac{RT}{F} \ln \frac{k}{x} = \frac{RT}{0{\cdot}4343\,F} \log \frac{k}{x}.$$

π muß sich also im voraus berechnen lassen, wenn man eine reversible Ionenreaktion in einem Element ablaufen läßt, und wenn man das Verhältnis k der miteinander reagierenden Ionen im Gleichgewichtszustand und das Verhältnis x der in der Kette entstehenden zu den verschwindenden Ionen kennt.

Als Beispiel diene die von Knüpffer[1]) untersuchte Reaktion:

$$TlCl + KCNS \rightleftarrows TlCNS + KCl.$$

Thalliumchlorür und Thalliumrhodanür sind schwer lösliche Salze; schüttelt man das eine von ihnen, $TlCl$, mit $KCNS$, so bildet sich unlösliches $TlCNS$, und Cl' geht in Lösung, bis ein bestimmtes Gleichgewicht zwischen Cl' und CNS' erreicht ist; schüttelt man umgekehrt $TlCNS$ mit KCl, so verschwindet Cl', und CNS' geht in Lösung, bis wiederum dasselbe Ionengleichgewicht erreicht ist. Diesen Vorgang des Verschwindens und Auftretens der beiden Ionensorten kann man nun zur Leistung von elektrischer Arbeit ausnutzen, wenn man eine Kette folgender Form aufbaut:

Tl-Amalgam | $TlCl_{\text{fest}}$ | $c_1 KCl$ | $c_2 KCNS$ | $TlCNS_{\text{fest}}$ | Tl-Amalgam.

Das Thalliumamalgam funktioniert beim Kontakt mit einer Lösung, welche Thalliumionen enthält, wie eine Elektrode aus reinem Thallium. Je nach dem Verhältnis der Konzentrationen von Cl' und CNS' kann nun die Kette im einen oder anderen Sinne funktionieren; wir wollen ihre elektromotorische Kraft mit Pluszeichen

---

1) Knüpffer (unter Bredig), Zeitschr. f. physik. Chemie **26**, 255 (1898). Ferner: Bredig, Zeitschr. f. Elektrochemie **4**, 544 (1898).

angeben, wenn die Kette in der Richtung des positiven Stromes von rechts nach links, also mit Entstehen von Cl' und Verschwinden von CNS', arbeitet; die entgegengesetzte Betätigung kennzeichnen wir dann durch Minuszeichen.

Es sind nun von Knüpffer zwei Ketten untersucht; in der einen lag das willkürlich gewählte Verhältnis $x_1 = \frac{[Cl]'}{[CNS]'}$ zwischen 1·50 und 1·55; in der anderen betrug dieses Verhältnis x_2 0·83—0·84. Aus Gründen, welche weiterhin ersichtlich werden, wurden die Ketten bei drei verschiedenen Temperaturen gemessen und dementsprechend auch die Gleichgewichtskonstante $k = \frac{[Cl]}{[CNS]}$ bei den drei Temperaturen durch Schüttelversuche in der eben beschriebenen Weise bestimmt. Da die Reaktion unter Wärmetönung verläuft, so ändert sich die Gleichgewichtskonstante mit der Temperatur (S. 311 und 869). Die folgende Tabelle enthält die gemessenen Werte von π in Millivolt, ebenso wie die mit Hilfe der van't Hoffschen Gleichung berechneten Werte:

t	$k = \frac{[Cl]}{[CNS]}$	$x_1 = \frac{[Cl]'}{[CNS]'}$	$\pi_{beob.}$	$\pi_{ber.}$
39·9°	0·85	1·50	—14·1	—15·3
20·0°	1·24	1·52	— 4·8	— 5·2
0·8°	1·74	1·55	+ 3·7	+ 2·7

t	$k = \frac{[Cl]}{[CNS]}$	$x_2 = \frac{[Cl]''}{[CNS]''}$	$\pi_{beob.}$	$\pi_{ber.}$
39·9°	0·85	0·83	+ 1·0	+ 0·6
20·0°	1·24	0·84	+10·5	+ 9·8
0·8°	1·74	0·34	+17·5	+17·1

Man sieht sofort, daß sich die Experimente vortrefflich der Theorie anschließen. Die freie Energie der Reaktion:

$$TlCl_{fest} + CNS' \rightleftarrows TlCNS_{fest} + Cl',$$

deren Maß hier π ist, variiert also innerhalb weiter Grenzen; sie ist um so größer, je größer die Differenz zwischen k und x, d. h. je größer der Abstand des Systems vom Gleichgewicht. Die Tabelle lehrt ferner, daß eine und dieselbe Kette bei verschiedenen Temperaturen, entsprechend der Gleichgewichtsverschiebung, nicht bloß verschiedene Menge freier Energie liefert, sondern daß sie auch in entgegengesetzten Richtungen arbeiten kann; so hat die Kette, in welcher das Konzentrationsverhältnis $x_1 = 1·5$ gewählt ist, zwischen 20° und 0·8°, genauer, wie sich rechnerisch ergibt, bei 7·6° einen Umkehrpunkt; in ihm ist die freie Energie 0, weil $k = x$ geworden ist. Oberhalb dieses Wendepunktes arbeitet die Kette, wie die Kolonne der k-Werte sofort belehrt, unter Verbrauch von Cl' und Bildung von CNS', unterhalb arbeitet sie umgekehrt mit Verbrauch von CNS' und Bildung von Cl'. Das heißt aber nichts anderes, als daß, wenn der stromliefernde Vorgang bei seinem Verlauf im einen Sinn der Reaktionsgleichung exotherm verläuft, er im anderen Sinn endotherm verlaufen muß, und unter Hinzuziehung des früher angeführten van't Hoffschen Gesetzes (S. 311):

$$\frac{d \ln k}{dT} = -\frac{U}{RT^2},$$

(in Worten: Temperaturerhöhung verschiebt ein Gleichgewicht nach der endothermen Seite der Reaktion), können wir auch aus der Kolonne der k-Werte ablesen, daß das Verschwinden von Cl' und die Bildung von CNS' mit Wärmeabsorption, der inverse Prozeß mit Wärmeproduktion verbunden sein muß, was durch thermochemische Messungen durchaus bestätigt wird.

Wir konstatieren also das wichtige Faktum, daß auch ein endothermer Vorgang Arbeit leistet, im Widerspruch mit dem früher kurz erörterten „principe du travail maximum" von Berthelot (S. 310), in dem die maximale Arbeit von der Größe der positiven Wärmetönung abhängig gesetzt wird. Beim Ablauf mit negativer Wärmetönung erfolgt die Arbeitsleistung natürlich auf Kosten der im System enthaltenen Wärme, d. h. eine endotherm funktionierende Kette kühlt sich bei der Betätigung ab.

Einen besonders eklatanten Fall dieser Art repräsentiert die Kette von Bugarszky[1]: Hg, $HgCl$ | 0·1-norm. KCl | 1·0-norm. KNO_3 | 0·01-norm. KOH | Hg_2O, Hg. Ihre freie Energie A beträgt pro Grammäquivalent + 7566 Cal., die Wärmetönung ihrer Reaktion U ist dabei negativ, sie beträgt — 3280 Cal.; es werden also bei der Betätigung 3280 + 7566 Cal. (= — Q) aus der Umgebung aufgenommen.

Gesamter Energieumsatz in einem galvanischen Element. Diese Beteiligung der Wärme an der Arbeitsleistung des von uns studierten chemischen Systems veranlaßt noch zu einer weiteren Prüfung der Beziehungen zwischen dem Energiegehalt eines chemischen Systems und seiner maximalen Arbeitsfähigkeit im Anschluß an die früher (S. 832) gewonnene Formel von Helmholtz, welche die beiden Wärmesätze zusammenfaßt:

$$A = U - Q = U + T\frac{dA}{dT}.$$

Auch diese Gleichung besagt, wie die soeben geprüfte van't Hoffsche Gleichung, daß die freie Energie einer chemischen Reaktion nichts Konstantes ist; sie gibt aber ferner auch Aufschluß über die Gesamtheit der bei einer reversibel geleiteten chemischen Reaktion sich abspielenden Energieumwandlungen. U, die Wärmetönung der Reaktion, d. h. die bei nicht reversiblem Verlauf der Reaktion in einem Reaktionsgefäß gebildete (oder absorbierte) Wärme ist innerhalb eines kleinen Temperaturintervalls als konstant zu betrachten, sie ist ein Maß der gesamten bei der Reaktion disponibel werdenden Energie. Daraus folgt bei Zugrundelegung des ersten Hauptsatzes:

$$U = A + Q,$$

[1] Bugarszky, Zeitschr. f. anorgan. Chem. 14, 145 (1897).

daß, wenn ein und dasselbe Reaktionssystem bei verschiedenen Temperaturen verschiedene Quanta freier Energie hergibt, auch die Quanta gebundener Energie, natürlich im entgegengesetzten Sinne, variieren müssen.

Diese Folgerung läßt sich etwa mit Hilfe der genannten Gleichung

$$A = U - Q = U + T\frac{dA}{dT}$$

ziehen, indem man der Gleichung die Form:

$$\frac{A-U}{T} = \frac{dA}{dT}$$

gibt. $\frac{dA}{dT}$, der Temperaturkoeffizient der freien Energie bzw. (bei Gewinnung der freien Energie als elektrischer Energie πF) der Temperaturkoeffizient der elektromotorischen Kraft (bei $F = 1$) läßt sich alsdann aus freier Energie, Wärmetönung und absoluter Temperatur berechnen, und der berechnete Wert muß mit dem experimentell gewinnbaren übereinstimmen. Wir wollen auch diese Prüfung an der Hand der von Knüpffer an der Thalliumkette gewonnenen Werte vornehmen. Die Messungen der Wärmetönung U ergaben, daß bei der Reaktion:

$$TlCl + CNS' \rightarrow TlCNS + Cl'$$

pro Grammäquivalent 3180 Grammkalorien frei werden. Da nun der Äquivalenzwert für die Einheit der elektrischen Energie 1 Volt $\times$ 1 F 23110 Kalorien beträgt, so lassen sich die 3180 Kalorien auch in Volt ausdrücken, wenn man durch 23110 dividiert. U ist dann gleich 138 Millivolt. Die Knüpfferschen Daten (S. 835) führen dann zu folgenden Werten für den Temperaturkoeffizienten seiner Kette:

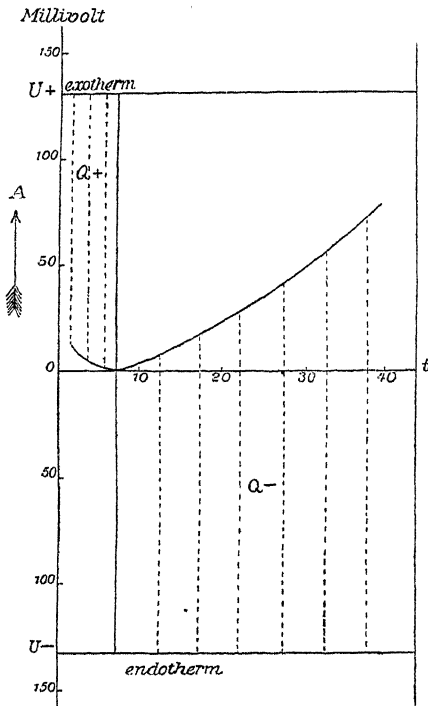
t	T	$\pi_{\text{beob.}}$	U	$\frac{\pi - U}{T} = \frac{d\pi}{dT}$ ber.	$\frac{d\pi}{dT}$ beob.
39·9°	312·9	−14·1	−138	−0·486	} −0·47
20·0°	293	− 4·8	−138	−0·487	} −0·45
0·8°	273·8	+ 3·7	+138	−0·49	

Also auch in dieser Beziehung decken sich Theorie und Experiment.

Damit haben wir nun eine Übersicht über die Energetik einer einfachen chemischen Reaktion gewonnen und wollen nun zum Schluß noch dies ganze Tatsachenmaterial durch ein Schema zusammenzufassen versuchen. Auf der Abszisse des Koordinatensystems der Abb. 105 sind die Temperaturen, auf der Ordinate die auf den Umsatz pro Grammäquivalent bezogenen Energiemengen, ausgedrückt in Millivolt, angegeben. Die Kurve zeigt den Verlauf der Änderungen der freien Energie A der ersten von Knüpffer untersuchten Kette ($x_1 = 1{\cdot}5$); sämtliche A-Werte sind der Deutlichkeit halber mit 5 multipliziert. Der Verlauf zeigt bei 7·6° den Nullpunkt der freien Energie; oberhalb 7·6° funktioniert die Kette durch endothermen, unterhalb durch exothermen Gang der Reaktion. Dies kommt durch die oberhalb und unterhalb

der Nullabszisse im Abstand 138 verlaufenden Horizontalen zum Ausdruck, deren konstanter Abstand von Null für alle Temperaturen die Abnahme bzw. Zunahme der Gesamtenergie, $+U$, bzw. $-U$, beim Umsatz von 1 Grammäquivalent bedeutet. Die punktiert gezogenen Ordinaten sind dann die jeder Temperatur zugehörigen Werte an gebundener Energie Q.

Abb. 105.

Das Nernstsche Wärmetheorem. Wir waren nun von der Frage nach der maximalen Arbeitsfähigkeit einer chemischen Reaktion ausgegangen und haben zwei Lösungen der Frage kennen gelernt. Die eine ist in der Gleichung von van't Hoff $A = RT \ln k$ enthalten; man kann die maximale Arbeit berechnen, wenn man die Gleichgewichtskonstante der Reaktion kennt. Die zweite Lösung besteht in der experimentellen Messung, indem man die Reaktion isotherm und reversibel in einem galvanischen Element verlaufen läßt. Da nun aber in der weitaus überwiegenden Zahl von Fällen die Gleichgewichte der Reaktionen nicht bekannt sind und auch keine Möglichkeit besteht, die Vorgänge so zu leiten, daß die freie Energie in Form von elektrischer Energie zu gewinnen ist, so fehlte bis vor wenigen Jahren jede Möglichkeit, über die freie Energie von so gut wie allen uns hier etwa interessierenden Reaktionen etwas auszusagen. Nernst hat jedoch in seinem „Wärmetheorem" einen Weg gezeigt, um rechnerisch die vorliegende fundamentale Aufgabe zu behandeln.

Schon die Helmholtzsche Gleichung:

$$A = U + T\frac{dA}{dT}$$

erlaubt es, für einen Fall A zu bestimmen; sie besagt nämlich, daß bei $T = 0$ $A = U_0$ wird. Im absoluten Nullpunkt müssen sich also die A-Kurve und die U-Kurve schneiden; die maximale Arbeit wird

gleich der Wärmetönung. Da es nun möglich ist, bei Kenntnis von U für eine bestimmte Temperatur und bei Kenntnis der spezifischen Wärmen der reagierenden Stoffe bei allen Temperaturen die U-Kurve, welche die Abhängigkeit der Wärmetönung von der Temperatur ausdrückt, bis zum absoluten Nullpunkt zu zeichnen, so läßt sich A für $T = 0$ angeben.

Nernst hat nun die Annahme gemacht[1]), daß im absoluten Nullpunkt die A- und die U-Kurve sich nicht bloß schneiden, sondern daß sie sich asymptotisch berühren. Während die Helmholtzsche Gleichung also die Wahl läßt zwischen allen möglichen Verläufen der A-Kurve im Verhältnis zur U-Kurve, — so entsprechen die in der Abb. 106 gezeichneten A-Kurven der Helmholtzschen Gleichung alle in bezug auf die gezeichnete U-Kurve gleich gut —, so mißt Nernst reale Bedeutung nur der einen unter ihnen zu, welche sich mit der U-Kurve asymptotisch berührt. Daß diese Annahme von Nernst berechtigt ist, ist sodann sowohl experimentell als auch molekularkinetisch im Anschluß an die Planck-Einsteinsche Quantenlehre begründet worden.

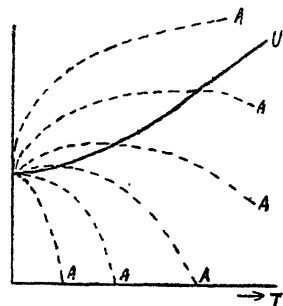



Abb. 106.

Das Nernstsche Wärmetheorem ist naturgemäß in erster Linie bei sogenannten kondensierten Systemen anzuwenden, d. h. bei Systemen, bei denen reine feste oder flüssige Stoffe miteinander in Reaktion treten; denn da die Berechnung von A die Kenntnis der U-Kurve bis zu sehr tiefen Temperaturen herunter voraussetzt, so ergeben sich bei der Behandlung von Gleichgewichten in Gasen und Lösungen, sowie bei heterogenen Gleichgewichten Schwierigkeiten, welche nach Nernst nur durch gewisse theoretische Kunstgriffe zu überwinden sind, die hier auseinanderzusetzen jedoch viel zu weit führen würde[2]).

Auch von den Resultaten der Berechnungen kann hier nur das allerwenigste mitgeteilt werden. Das größte Interesse beansprucht für uns die Arbeitsfähigkeit der Verbrennungsreaktionen. Das Nernstsche Wärmetheorem lehrt nun, daß bei der Verbrennung von

[1]) Nernst, Sitzungsberichte der Preuß. Akad. d. Wissensch. 1906, Dezember; Theoretische Chemie 7. Aufl. 1913; siehe auch Verhandl. der Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte. Münster 1913; Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. **47**, 608 (1914).

[2]) Siehe dazu; Pollitzer, Die Berechnung chemischer Affinitäten nach dem Nernstschen Wärmetheorem. Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge **17**, 1 (1912).

Wasserstoff bei $T = 290°$, ferner bei der technisch wichtigsten Reaktion der Verbrennung der Kohle zu CO_2 bei $T = 300°$, bei der Verbrennung von gasförmigem Äthylalkohol sowie Hexan bei $T = 300°$, also etwa bei Körpertemperatur die maximale Arbeit ungefähr gleich der Wärmetönung, ungefähr $A = U$ ist. Etwa das gleiche gilt, wie Báron und Pólányi[1]) im Anschluß an Nernsts Angaben berechneten, für die Verbrennung von Kohlehydrat, Fett und Eiweiß unter den im Warmblüter eingehaltenen Bedingungen.

Arbeitsfähigkeit eines Organismus. Die energetischen Verhältnisse beim Ablauf einer chemischen Reaktion sind hier etwas ausführlicher dargelegt, obwohl sich gleich zeigen wird, daß ein wesentlicher positiver Gewinn für physiologische Fragen vorderhand daraus nicht zu ziehen ist. Aber die Betrachtung bekommt vielleicht dadurch ihren Wert, daß sie zur Kritik der bisher geäußerten Anschauungen über die organische Energetik einiges beizutragen vermag.

Wenn man die gewonnenen Ergebnisse zunächst dafür zu verwerten versucht, ganz allgemein die günstigsten Bedingungen anzugeben, unter denen ein chemisches System von der Art des Protoplasten zu möglichst großen Leistungen befähigt ist, so kann man erstens etwa sagen, daß möglichst gute Einrichtungen ausgebildet sein müssen, welche das scheinbare, labile, dynamische Gleichgewicht des Organismus in möglichst großem Abstand von dem stabilen Gleichgewicht halten können (siehe auch S. 50). Diese Einrichtungen werden darin bestehen müssen, daß der Umsatz der zur Reaktion bestimmten Stoffe in richtigem Verhältnis zu ihrer Nachlieferung ins System hinein steht. Denn wenn diese zu langsam erfolgt, so wird das System sich dem stabilen Gleichgewicht annähern und an Arbeitsfähigkeit verlieren. Wenn umgekehrt der Umsatz sehr langsam stattfindet, dann wird es zwar keine großen Schwierigkeiten machen, den Abstand vom Ruhezustand durch Nachschub genügend weit zu erhalten; dafür gehen aber andere Vorteile in der Leistungsfähigkeit, wie wir gleich sehen werden, verloren.

Der Fall des langsamen Reagierens ist im allgemeinen gerade bei den organischen Verbindungen realisiert. Diese sind häufig durchaus labile Stoffe, welche ihre Existenzfähigkeit allein dem Umstand verdanken, daß sie nur mit außerordentlicher Trägheit in die stabile Form übergehen. Aus diesem Grunde begegnet man ja auch in der organischen Chemie so vielen mit meßbarer Geschwindigkeit ablaufenden

[1]) Báron und Pólány, Biochem. Zeitschr. 53, 1 (1913).

Reaktionen, während die anorganischen Ionenreaktionen unendlich rasch erfolgen. Wenn nun die labilen Stoffe in langem Zeitraum zur Stabilität gelangen, dann tritt dabei freie Energie genau so nach Maß des Abstands vom Gleichgewicht auf, wie wenn die Reaktion in kurzer Zeit verlaufen wäre; ein Zeitfaktor ist ja in der van 't Hoffschen Gleichung $A = RT \ln \frac{k}{x}$ nicht enthalten. Der wichtige Unterschied ist nur der, daß in beiden Fällen die in jedem Moment disponible Arbeit differiert. Etwas derartiges ist aber für den Organismus durchaus nicht gleichgültig. Wenigstens das höher organisierte Lebewesen verdankt seine bevorzugte Stellung gerade seiner steten Fähigkeit zur Reaktion und Arbeitsleistung. Wir sehen also, daß allein damit, daß das chemische System eines Protoplasten durch weiten Abstand vom Gleichgewicht zur Abgabe von viel freier Energie befähigt ist, noch nicht allen zu stellenden Ansprüchen Genüge getan ist, sondern daß zu den Integralbedingungen die Abgabe der nötigen freien Energie in kurzer Zeit gehört, wobei das System seinen Abstand von der Ruhelage möglichst beibehalten soll. Hiernach wären also die bestorganisierten Wesen diejenigen, welche die besten Einrichtungen zur Nachlieferung der zum Verbrauch bestimmten Stoffe und zur Beschleunigung des Stoffwechsels besitzen. Dem einen Zweck dienen u. a. die Zirkulations- und Lokomotionsorgane, dem anderen in allererster Linie ein Mittel, von dem schon ausgiebig die Rede war, die Fermente. Sie schaffen keine Energie, aber sie sparen Zeit; sie lassen die Organismen in kurzer Zeit leisten, was wegen der Trägheit der organischen Verbindungen, welche im Stoffwechsel eine Rolle spielen, ohne sie nur ganz allmählich geleistet werden könnte. Das zweitwichtigste Mittel zur Reaktionsbeschleunigung, von dem später noch die Rede sein wird, ist die Temperatur.

Der Begriff „Nährwert“. In der Normierung für eine möglichst günstige Beschaffenheit der zu Leistungen befähigten Protoplasten, so wie sie eben angegeben wurde, könnte vielleicht eine neue Definition für das gefunden werden, was man gewöhnlich las den „Nährwert“ der Stoffe bezeichnet, eine Definition, welche etwa lauten würde: Der Nährwert ist durch die bei der Umwandlung zur Disposition gestellte maximale Arbeit bestimmt[1]). Wir wollen diese Definition kurz auf ihre Brauchbarkeit prüfen, um so mehr, als ja

[1]) Siehe hierzu auch Oppenheimer, Biochem. Zeitschr. **79**, 302 (1917) und der Mensch als Kraftmaschine, Leipzig 1921. — Außer Acht gelassen wird hier die Bedeutung der Nahrung als Aufbaumaterial.

eine brauchbare Fassung des Begriffs Nährwert so wie so noch aussteht. Denn sicherlich kann man heute nicht ohne weiteres die Lehre gelten lassen, daß der Begriff ,Nährwert' nahezu identisch mit dem Begriff ,Kalorienwert' sei, der als grundlegender Maßstab für die Wertschätzung eines Nahrungsmittels zu gelten habe. Denn daraus würde erstens folgen, daß die „isodynamen" Mengen der verschiedenen Nahrungsstoffe für die Leistungsfähigkeit im weitesten Sinn des Wortes einander gleichwertig sind, und daß zweitens die Protoplasten nach Art der Dampfmaschinen arbeiten, d. h. die Gesamtenergie des Nähr- bzw. Feuerungsmaterials erst in Wärme umwandeln und dann aus dieser Wärme ihren Aufwand an äußerer Arbeit bestreiten. Aber das erste läßt sich heute nicht beweisen, weil uns einerseits für die vielen Einzelmaschinerien, aus denen ein Organismus sich zusammensetzt, um so mehr für den Gesamtorganismus vorläufig jeder Maßstab der Leistungsfähikeit fehlt, das zweite ist, wie wir bald sehen werden, durchaus unwahrscheinlich. Zudem würde eine Beziehung der Arbeitsfähigkeit auf die Größe der Kalorienproduktion eine Anerkennung des Berthelotschen Prinzips bedeuten, das, wie wir (S. 310) erfuhren, als unrichtig erkannt worden ist.

Die neue Definition für den Nährwert könnte also zunächst wohl mindestens als gleichberechtigt neben die genannte und oft verwendete Kaloriendefinition gestellt werden; aber einen Fortschritt bringt sie nicht. Denn wenn wir auch nach den Berechnungen auf Grund des Nernstschen Wärmetheorems die Annahme machen, daß die freie Energie der Verbrennungsreaktionen sehr groß, nämlich ungefähr gleich der Wärmetönung ist, so wissen wir doch nicht, inwieweit die Arbeit leistenden Maschinerien im Organismus isotherm und reversibel funktionieren. Denn sobald diese Systeme nicht isotherm und reversibel funktionieren, wandelt sich eben ein größerer oder kleinerer Bruchteil der freien Energie in Wärme um. Ferner: wäre die freie Energie der physiologisch in Betracht kommenden Verbrennungen der Hauptnährstoffe gleich ihrer Wärmetönung, so brauchten doch nicht kalorisch gleichwertige Mengen „isodynam" zu sein, d. h. bei der Verbrennung in einem bestimmten Organ gleich viel freie Energie herzugeben, also das Organ gleich leistungsfähig zu machen; denn die Verbrennung in den Organen erfolgen stufenweise, und wenn auch nach dem zweiten Hauptsatz die maximale freie Energie unabhängig von dem Weg ist, auf dem die Reaktion abläuft, so gilt das doch nur für den isotherm-reversiblen Verlauf, und wenn die Bedingung nicht erfüllt ist, so kann natürlich die eine Reaktionsstufe mit größerem, die andere

mit geringerem Verlust an freier Energie durchlaufen werden. Darüber aber, daß die arbeitenden Organe sich mehr oder weniger irreversibel betätigen, darüber kann nätürlich kein Zweifel bestehen. Denn betrachten wir als nächstliegendes Beispiel allein etwa den Muskel, so bedeutet jede sogenannte statische Arbeit desselben, jeder Tetanus, jede isometrische Zuckung einen Verlust an freier Energie. Daß die Verhältnisse in anderen Fällen nicht besser liegen, ist höchstwahrscheinlich, wenn man bedenkt, wie selten sich überhaupt reversible Prozesse realisieren lassen.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß die versuchsweise eingeführte Definition des Nährwertes durch die freie Energie des Nährmaterials uns vor allem deshalb nicht fördert, weil wir über den Grad ihrer Ausnutzbarkeit nichts wissen. Aber die Definition ist auch aus einem anderen Grunde unzureichend. Bei einer idealen technischen Maschine, welche jeden Arbeitsverlust vermeidet, — also nicht, wie die heutige Maschine der Technik (abgesehen vom Akkumulator), auf Kosten der Verbrennungswärme arbeitet, sondern direkt die chemische Energie des Brennmaterials in Arbeit verwandelt[1]) — dürfte man allerdings den „Nährwert" des Feuerungsmaterials unbedingt der freien Energie seiner Verbrennung gleichsetzen. Bei den Organismen liegen aber die Dinge anders, wenigstens bei den höheren. Denn diese bedürfen als Warmblüter auf alle Fälle nicht bloß der freien, sondern auch der gebundenen Energie, der Wärme, welche dem Maschinentechniker bloß ein unerwünschtes energetisches Nebenprodukt bedeutet, das er mangels besserer Konstruktionen mit in den Kauf nehmen muß. Als geeignetstes Nährmaterial für einen Organismus wäre daher richtiger dasjenige zu bezeichnen, bei welchem die ausnutzbare freie Energie zu der gebundenen in einem ganz bestimmten, aber jetzt nicht näher angebbaren Verhältnis steht. —

Wir wollen nun an Hand einiger Beispiele uns kurz Rechenschaft von den Energieformen geben, welche in den Organismen umgesetzt werden. Beim Tier springt am meisten der Übergang der durch die Oxydationen der Leibes- und der Nahrungssubstanz disponibel gemachten Energie in Wärme ins Auge; durch Rubners berühmte Versuche, die den Nachweis brachten, daß die ganze abgegebene Wärme gleich ist der Verbrennungswärme von Nahrungs- und Körpersubstanz, sind Anfangs- und Endglieder in den Ketten der nacheinander der Umwandlung unterliegenden chemischen Verbindungen bei allen Fragen des Energie-

[1]) Siehe hierzu Nernst, Physik.-chem. Betrachtungen über den Verbrennungsprozeß (Berlin 1905) und Zeitschr. f. Elektrochemie **19**, 699 (1913).

wechsels im Organismus weitaus in den Vordergrund des Interesses gerückt. Zwischen Anfangs- und Endgliedern liegen aber zahlreiche Zwischenstufen, bei deren Bildung die einzelnen Summanden der maximalen freien Energie, die, wie wir sahen, bei den Verbrennungsreaktionen ungefähr der Abnahme der Gesamtenergie, der Wärmetönung, gleich zusetzen ist, in sehr verschiedener Form in Erscheinung treten. Diese Abstufungen der maximalen freien Energie sind im folgenden behandelt.

Die Leistung mechanischer Arbeit durch den Skelettmuskel. Die älteren Autoren verglichen den Skelettmuskel mit einer Wärmekraftmaschine, und um sich eine Vorstellung von seiner Leistungsfähigkeit zu bilden, berechneten sie nach Art der Techniker einen thermischen Wirkungsgrad $\frac{\text{Arbeit}}{\text{Wärmetönung der Brennstoffe}}$, wie wenn die Arbeit auf Kosten von Wärme bei deren Übergang von einer höheren auf eine tiefere Temperatur geleistet wird; die experimentell besonders von A. Fick und Metzner bestimmten Wirkungsgrade betrugen 0·3—0·5. Nach dem Carnot-Clausiusschen Prinzip d. h. nach dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik (S. 831) in der Fassung $A = Q\frac{T_2 - T_1}{T_2}$ müßte sich aber der Muskel auf über 100° erwärmen, um dann bei Abkühlung auf Körpertemperatur 30% der Verbrennungswärme in Arbeit überführen zu können, und das auch nur, falls der Prozeß in allen Phasen reversibel verliefe, und wollte man, um dieser offenbar der Wirklichkeit nicht entsprechenden Forderung zu entgehen, annehmen, daß nicht der ganze Muskel arbeitende Substanz ist, sondern nur die Fibrillen, und daß diese sich vielleicht doch zeitweilig auf die Temperatur von 100° und mehr einstellen, so müßte man, da die Fibrillen nur wenige μ dick sind, mit einem Temperaturgefälle von mehreren tausend Grad pro Millimeter rechnen, was ein sonst nirgends vorkommendes Maß von Wärmeleitungsvermögen bedeuten würde. Der Muskel arbeitet also offenbar nicht nach dem Modus der Wärmekraftmaschine. Im Gegenteil, namentlich beim höheren Tier zielen die Einrichtungen ja geradezu auf Vermeidung von Temperaturgefällen hin, wird also ein isothermer Ablauf angestrebt. Der Muskel ist demnach vielmehr nach Ficks Ausdruck als eine chemodynamische Maschine aufzufassen, d. h. als eine Maschine, welche die mechanische Arbeit unmittelbar aus der chemischen Energie bestreitet. Wie dieser Zusammenhang aufzufassen ist, soll in Kürze dargelegt werden.

Man kann die energetischen Prozesse, welche mit der Betätigung des Skelettmuskels verbunden sind, in zwei Teile zerlegen, in die-

jenigen der Kontraktionsphase und diejenigen der Restitutions- oder Erholungsphase. A. V. Hill[1]) ließ den Muskel sich isometrisch anspannen; die gesamte dabei in Freiheit gesetzte Energie tritt alsdann als Wärme auf. Mißt man die zugehörige Temperatursteigerung durch Anlegung des Muskels an ein System von Thermoelementen, so lehrt die Analyse des Ablaufs der Galvanometerablenkung durch Vergleich mit derjenigen Galvanometerablenkung, die bei der Erwärmung eines toten Muskels durch entsprechende Durchleitung eines elektrischen Stromes hervorgerufen wird, daß die von dem sich kontrahierenden Muskel hervorgerufene Wärmeproduktion lange Zeit den mechanischen Vorgang überdauert; etwa drei Fünftel der Gesamtwärme gehören der Zeit nach der Betätigung an, sind „Restitutionswärme", zwei Fünftel „Kontraktionswärme" oder „initiale Wärme". Dies beruht auf folgendem: läßt man den Muskel, statt in Luft, sich in Stickstoff anspannen, so ist die Wärmeproduktion viel geringer, und fällt jetzt größtenteils in die Zeit der Anspannung hinein; die nachträgliche Wärmeproduktion ist also in der Hauptsache an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden, ist also Wärmetönung einer Oxydationsreaktion, während die Arbeitsleistung selbst demnach, entgegen den älteren Vorstellungen, mit der Verbrennung unmittelbar nichts zu tun hat[2]). Dem entspricht auch, daß, je öfter ein Muskel durch vorausgehende Erregungen ermüdet worden ist, desto genauer Wärmeproduktion und Kontraktion zeitlich zusammenfallen, d. h. desto weniger Wärme noch nachträglich gebildet wird, weil durch die vorausgehende Erregung der Vorrat von gelöstem Sauerstoff im Innern des Muskels mehr und mehr erschöpft worden ist[3]). Damit steht auch in guter Übereinstimmung, daß nach den Untersuchungen von Weizsäcker[4]) beim Froschherzen Arbeit und Sauerstoffverbrauch weitgehend voneinander unabhängig sind[5]). Man kann z. B. mit Hilfe von Cyankali den Sauerstoffverbrauch während 20—30 Minuten auf 36% der Norm herabsetzen, während die Arbeit dadurch weder in der Periode der Vergiftung noch nachträglich eine Verminderung erfährt,

---

1) A. V. Hill, Journal of physiology **44**, 466 (1912); **46**, 28 (1913).

2) Siehe dazu auch Weizsäcker, Journ. of physiol. **48**, 396 (1914).

3) Siehe dazu auch Heidenhain, Mechan. Leistung, Wärmeentwicklung und Stoffumsatz bei der Muskeltätigkeit. Leipzig 1864.

4) Weizsäcker, Pflügers Arch. **147**, 135 (1912).

5) Siehe auch Versuche von E. Rohde am kaltdurchströmten Katzenherzen, Zentralbl. f. Physiol. **27**, 1114 (1913); ferner Bodenheimer, Arch. f. experim. Pathol. **80**, 77 (1916).

oder der Sauerstoffverbrauch kann sogar vollständig durch das Cyankali unterdrückt sein, und doch beträgt die Leistung noch 60—80% der Norm. Natürlich geht dieses anoxybiotische Arbeiten, gerade so wie in den alten und bekannten Versuchen von Hermann über die Muskelarbeit in einer Wasserstoffatmosphäre, nur für beschränkte Zeit. Dann muß durch erneute Sauerstoffzufuhr für Erholung gesorgt werden, und diese Erholung, die „Restitution", beruht dann offenbar auf der oxydativen Entfernung einer bei der Betätigung gebildeten Substanz.

Wenn demnach die Energiewandlungen, welche zur Muskelbetätigung gehören, in zwei Teile zerfallen, so wird man erstens die Frage nach dem thermischen Wirkungsgrad des Muskels von neuem stellen und untersuchen, wie groß der thermische Wirkungsgrad in der eigentlichen Kontraktionsphase ist, und zweitens wird man sich nach den den beiden Phasen zugrundeliegenden energieliefernden chemischen Reaktionen umsehen.

Schon A. Fick verglich den Muskel, den man, während seine beiden Enden in der Ruhelänge fixiert sind, durch Erregung in Spannung versetzt, mit einem gedehnten elastischen Band, das sich zusammenzuziehen bestrebt ist. Will man die in einem solchen aufgespeicherte potentielle Energie vollständig in Arbeit verwandeln, indem man das Band sich verkürzen und dabei eine Last heben läßt, so muß man, da die Spannung während der Verkürzung mehr und mehr sinkt, die Last stetig während der Verkürzung so verkleinern, daß sie in jedem Moment gerade der Spannung das Gleichgewicht hält. Beim Muskel haben dies Fick, A. V. Hill[1]) und Meyerhof[2]) teils mit Hilfe eines Winkelhebels bewerkstelligt, bei dessen Drehung die an dem einen Arm angebrachte Last den Muskel, der am anderen Arm angreift, mit sinkender Kraft dehnt, oder mit Hilfe eines Trägheitshebels, bei dem die am einen Arm befestigte träge Masse dadurch, daß sie bei der Bewegung kinetische Energie aufnimmt, den Muskel immer weniger spannt. Wenn man nun in Abwesenheit von Sauerstoff einerseits in dieser Weise das realisierbare Maximum an Arbeit bestimmt, andererseits die Wärmeproduktion entweder direkt mißt oder aus den chemischen Umsetzungen berechnet (siehe später), so erhält man einen thermischen Wirkungsgrad der Kontraktionsphase von etwa 40—50%. Berücksichtigen wir nun, daß die Wärmeproduktion in der Kontraktionsphase, die initiale Wärme, weniger als die

---

[1]) A. V. Hill, Journ. of physiol. **46**, 435 (1913); **49**, (1915).
[2]) Meyerhof, Pflügers Arch. **191**, 128 (1921).

Hälfte der Gesamtwärme ausmacht, so ergibt sich im ganzen ein Wirkungsgrad von etwa 20—25%. Die Größe des jeweils gefundenen Wertes ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie von der Frische des Muskels, von der Länge, von der Temperatur u. a. Insbesondere ist die Ausnützung der Energie durch Erniedrigung der Temperatur zu verbessern, was wohl auf die damit Hand in Hand gehende Verlangsamung des Kontraktionsprozesses zu beziehen ist. Denn das theoretische Maximum der Arbeit ist ja nur zu gewinnen, wenn der Prozeß sich reversibel abspielt; wenn aber die Kontraktion mit allzu großer Geschwindigkeit verläuft, dann muß durch Reibung im Innern des Muskels Energie verloren gehen. Es sind aber auch andere Gründe für die unvollständige Ausbeute an mechanischer Energie vorauszusehen, die zum Teil jedenfalls in der Kompliziertheit der in der Anspannungsphase sich abspielenden Prozesse gelegen sind.

Betrachten wir zunächst die rein chemische Seite der Tätigkeit des Skelettmuskels! Es wurde bereits gesagt, daß die eigentliche Arbeitsphase ein anoxybiotischer Vorgang ist; aber die anaerobe Arbeit führt rasch zur Ermüdung, offenbar durch Anhäufung von oxydablen „Ermüdungsstoffen“, da bei Zufuhr von Sauerstoff vollständige Erholung eintritt. Als Ermüdungsstoff ist vor allem, vielleicht ausschließlich die Milchsäure anzusehen, seit Fletcher und Hopkins[1]) zeigten, daß bei der anoxybiotischen Ermüdung des Muskels Kohlehydrat in Milchsäure umgewandelt wird, und daß bei Sauerstoffzutritt unter Erholung des Muskels die Milchsäure verschwindet, CO_2 entsteht und dieser Oxydationsreaktion ein respiratorischer Quotient gleich 1 entspricht. Verzár[2]) wies sodann nach, daß der durchblutete und gereizte Muskel des Warmblüters den Sauerstoff größtenteils erst nach der Arbeitsleistung aufnimmt. Wie der energetische, so zerfällt demnach auch der chemische Vorgang in zwei Phasen, eine Arbeitsreaktion, die anaerobe Milchsäurebildung und eine Erholungsreaktion, die oxydative Beseitigung der Milchsäure.

Aber diese beiden Reaktionen können nicht durch die zwei einfachen Gleichungen: a) $C_6H_{12}O_6 = 2\ C_3H_6O_3$ und b) $2\ C_3H_6O_3 + 6\ O_2 = 6\ CO_2 + 6\ H_2O$ formuliert werden. Wenn man nämlich einen Preßsaft aus Muskeln herstellt, so findet man, daß die Milchsäurebildung auch darin noch zustande kommt. Zugleich tritt aber eine mit der Milch-

[1]) Fletcher und Hopkins, Journ. of physiol. **35**, 247 (1907). Siehe auch Parnas und R. Wagner, Biochem. Zeitschr. **61**, 387 (1914) und Parnas, Zentralbl. f. Physiol. **30**, 1 (1915).

[2]) Verzár, Journ. of physiol. **44**, 243 (1912).

säure äquivalente Menge freier Phosphorsäure auf. Setzt man aber Glykogen oder Traubenzucker hinzu, so steigt die Milchsäureproduktion nicht, wie man wohl erwarten könnte. Dies beruht nach Embden[1]) darauf, daß die unmittelbare Vorstufe der Milchsäure nicht das freie Kohlehydrat, sondern eine Hexosediphosphorsäure ist. In der Tat fand Embden, daß sich aus dem genuinen Muskelpreßsaft Hexosediphosphorsäure abscheiden läßt, und daß allein Zusatz dieser Säure die Milchsäureproduktion im Preßsaft steigert; er nannte die Verbindung deshalb Laktazidogen. Ihre Bedeutung für den Muskelchemismus geht u. a. aus den Beobachtungen von Embden hervor, daß erstens der Laktazidogengehalt der Muskeln in Beziehung zu ihrer Arbeitsfähigkeit steht; je rascher Muskeln arbeiten können, desto reicher sind sie an Laktazidogen; weiße Muskeln enthalten also mehr als rote; zweitens nimmt der Laktazidogengehalt bei starker Muskelarbeit merklich ab, dabei kann es zugleich zu einer deutlichen Ausschwemmung von Phosphorsäure in den Harn kommen. Für gewöhnlich wird aber, wenigstens beim Froschmuskel, eine Zunahme der anorganischen Phosphorsäure bei der Betätigung vermißt. Dies beruht nach Embden und Lawaczek[2]) allein darauf, daß die bei der Laktazidogenspaltung freiwerdende Phosphorsäure binnen kurzem wieder organisch gebunden wird; denn wenn man unmittelbar nach der Reizung den Muskel in flüssige Luft taucht, kann man reichlich infolge der Erregung abgespaltene Phosphorsäure in dem gefrorenen Muskel nachweisen.

Wie die Arbeitsreaktion, so ist auch die Erholungsreaktion ein komplizierter Vorgang. Nach Meyerhof[3]) ergibt sich nämlich, daß bei der aeroben Erholung eines ermüdeten Muskels der Sauerstoffverbrauch nur etwa $1/4$ so groß ist als man nach der verschwundenen Menge Milchsäure zu erwarten hätte, unter der Voraussetzung, daß die Milchsäure verbrennt; die gleichzeitige CO_2-Produktion entspricht aber dem Sauerstoffverbrauch bei der Milchsäureverbrennung, da der respiratorische Quotient gleich 1 ist. Neben einem oxydativen Milchsäureschwund gibt es also noch einen andersartigen Verbrauch von Milchsäure, und Meyerhof fand, daß die nicht oxydativ verschwindende Milchsäure quantitativ in Traubenzucker bzw. Glykogen übergeht. Die Erholungsreaktion kann also etwa so formuliert werden:

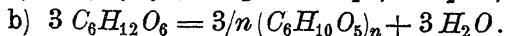
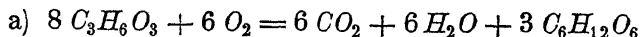
---

[1]) Embden mit Griesbach, Laquer und Schmitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **93**, 1 (1914); **98**, 181 (1917) und **113**, 1 (1921)

[2]) Embden und Lawaczek, Biochem. Zeitschr. **127**, 181 (1922).

[3]) Meyerhof, Pflügers Arch. **182**, 284 (1920); **185**, 11 (1920).

a) $8\,C_3H_6O_3 + 6\,O_2 = 6\,CO_2 + 6\,H_2O + 3\,C_6H_{12}O_6$

b) $3\,C_6H_{12}O_6 = 3/n\,(C_6H_{10}O_5)_n + 3\,H_2O$.

Diese Gleichung bringt zum Ausdruck, daß nur $^1/_4$ so viel Sauerstoff in Reaktion tritt, als der totalen Verbrennung der verschwindenden Milchsäure entsprechen würde.

Hieraus kann man schließen, daß für die Arbeitsleistung des Muskels die Bildung der Milchsäure wesentlich ist. Nachdem diese dann aber entstanden ist, wird sie nicht einfach oxydativ völlig beseitigt, sondern durch Koppelung mit der Verbrennung eines preisgegebenen Teils zum anderen Teil zu Kohlehydrat resynthetisiert, also zu erneuter Verwendung bereitgestellt.

Fragen wir uns nun, wie chemische und energetische Vorgänge untereinander zusammenhängen! Wir betrachten zunächst die der Arbeitsphase entsprechende initiale Wärmebildung. Nach den kalorimetrischen Messungen von Meyerhof[1]) werden bei der Kontraktion auf 1 g Milchsäure etwa 375 cal. gebildet. Dies ist insofern auffallend viel, als sich aus der Differenz der Verbrennungswärme von 1 g Traubenzucker bzw. 0·9 g Glykogen (3772 cal. und von 1 g Milchsäure (3601 cal.) nur 170 cal. Spaltungswärme ergeben. Es resultiert also ein Überschuß von etwa 200 cal., und es fragt sich, auf was er zu beziehen ist. Nach Meyerhof kann man den Überschuß sehr verkleinern, wenn man dem Muskel durch Einhängen in karbonatalkalische Ringerlösung während der Arbeit die sich bildende Milchsäure mehr oder weniger entzieht. Daraus ist zu schließen, daß die Milchsäure irgendwie unter Wärmebildung mit der Muskelsubstanz in Reaktion tritt; dem entspricht, daß man eine ähnliche Wärmebildung erhält wenn man den Muskel in eine Lösung der relativ leicht permeierenden Valeriansäure taucht. Es kommt also jedenfalls auf das H-Ion an und zwar nach Meyerhof[2]) auf dessen Reaktion mit Eiweiß. Setzt man nämlich zu einer konzentrierten Eiweißlösung Milchsäure hinzu, so daß sich, ähnlich wie im Muskel, die Reaktion nur wenig (z. B. von $p_H = 8$ auf $p_H = 7{\cdot}5$) verschiebt, so treten auf 1 g Milchsäure etwa 140 cal. auf. Da die Reaktion auf der alkalischen Seite des isoelektrischen Punkts der Eiweißkörper liegt, so verläuft offenbar die Reaktion: $Na^{\cdot} + Alb' + H^{\cdot} + L' = Na^{\cdot} + L' + [H\,Alb]$, wobei durch Alb' die Eiweißanionen, durch L' die Laktatanionen

---

1) Meyerhof, Pflügers Arch. **182**, 232 (1920). Siehe auch Peters, Journ. of physiol. **47**, 243 (1914).

2) Meyerhof, Pflügers Arch. **195**, 22 (1922).

bezeichnet sind. Die bei Ablauf der Reaktion auftretende Wärme ist die negative Dissoziationswärme oder die Entionisierungswärme der schwachen Säure *H˙Alb.* Diese Wärme ist verhältnismäßig sehr groß; nach Meyerhof kommt ihr die Entionisierungswärme nur weniger, schwacher Säuren, vor allem die der Aminosäuren gleich. Von den vorher genannten 200 cal., die in der Arbeitsphase der Muskelkontraktion nicht der Spaltung von Kohlehydrat in Milchsäure entsprechen, entfallen also etwa 140 auf die Reaktion der Milchsäure mit dem Muskeleiweiß. Es bleibt ein ungedeckter Rest von 60 cal., dessen Herkunft bisher nicht sicher angegeben werden kann.

Hiernach gestaltet sich die Vorstellung vom Zusammenhang zwischen Stoff- und Energiewechsel in der Arbeitsphase vorläufig etwa folgendermaßen: durch die Erregung werden Milchsäure und Phosphorsäure frei, die Phosphorsäure, wenigstens beim Froschmuskel, nur ganz vorübergehend, die Milchsäure bei Anaerobiose dauernd. Die Milchsäure wird aber alsbald nach dem Entstehen durch die Alkaliproteinate neutralisiert. Jedenfalls findet, wenn die Erregung nicht bis zu deutlicher Ermüdung des Muskels getrieben wird, keine dauernde Verschiebung der *H˙*-Konzentration über etwa 0·01 p_H hinaus bei der Betätigung statt, wie von Ritchie[1]) durch Messung mit MnO_2-Elektroden festgestellt wurde. Nach Meyerhof bewirkt die Milchsäure bzw. das *H*-Ion die Verkürzung, indem sie an den „Verkürzungsorten", als welche die Fibrillen anzusehen sind, entsteht; unmittelbar darauf saugen die Eiweißkörper des umgebenden Sarkoplasmas die Milchsäure ab, indem sie sie neutralisieren, und lassen auf die Weise die Fibrillen wieder zur Erschlaffung kommen. Der Milchsäurebildung entspricht eine Anspannungswärme, ihrer Neutralisierung eine Erschlaffungswärme. Diese beiden Komponenten der Kontraktionswärme lassen sich auch bei der Analyse des thermoelektrisch bewirkten Galvanometerausschlags unterscheiden; Hartree und Hill[2]) haben wahrscheinlich gemacht, daß die initiale Wärme bei kurz dauernder Tetanisierung in drei Phasen frei wird; die erste entspricht der Entwicklung und die zweite der Erhaltung der Kontraktion, da der Abfluß der Milchsäure von den Verkürzungsorten durch stete Nachlieferung ausgeglichen werden muß; dann folgt die dritte Phase, die allein auf den Erschlaffungsvorgang zu beziehen ist, und deren Wärmebildung eventuell die der beiden anderen Phasen übertreffen kann.

---

1) Ritchie, Journ. of physiol. **56**, 53 (1922). Siehe auch Pechstein, Biochem. Zeitschr. **68**, 140 (1914).

2) Hartree und Hill, Journ. of physiol. **54**, 84 (1920).

Wenden wir uns nun der Restitutionswärme und ihrer Verknüpfung mit der Erholungsreaktion zu! Wir fanden, daß, wenn in der Kontraktionsphase aus 1 g Kohlehydrat 1 g Milchsäure gebildet wird, in der Erholungsphase nur $^1/_4$ davon verbrennt, während die übrigen $^3/_4$ zu Kohlehydrat regeneriert werden. Im ganzen müssen also, bezogen auf 1 g Milchsäure, 3772 : 4 = 943 cal. gebildet werden, wenn 3772 cal. die Verbrennungswärme des Traubenzuckers ist. Von diesen 943 cal. können aber auf die Erholungsphase nur 943 — 375 = 568 cal. entfallen, da die Rückverwandlung der Milchsäure und die erneute Dissoziation des Eiweißes mittels des durch den Milchsäureschwund freiwerdenden Alkalis ebenso viel Wärme verzehren müssen, wie sich in der Kontraktionsphase im umgekehrten Prozeß gebildet hatte. Wenn somit die kalorimetrischen Messungen zu dem Ergebnis führen, daß in der Kontraktionsphase 375, in der Restitutionsphase 568 cal. auf 1 g Milchsäure entstehen, so wird dies durch die anfangs (S. 845) erwähnten thermoelektrischen Messungen bestätigt; denn diese zeigten, daß die initiale Wärme zur Restitutionswärme ungefähr im Verhältnis 2 : 3 steht. Von der gesamten in beiden Phasen frei gemachten Energie werden also 40 % für die mechanische Leistung disponibel; das ist ausreichend, da der thermische Wirkungsgrad, wie wir (S. 847) sahen, nur 20—25 % beträgt.

Die Erholungsphase hat hiernach also die Bedeutung, erstens $^3/_4$ der bei der Kontraktion und für die Kontraktion frei gewordenen Milchsäure wieder in das Ausgangsprodukt überzuführen und zweitens das Eiweiß erneut zu ionisieren, den Muskel also annähernd in seinen Anfangszustand zurückzubringen. Beide chemischen Vorgänge verlaufen endotherm und unfreiwillig, indem sie durch die Koppelung mit der Oxydation des einen Viertels Milchsäure erzwungen werden (siehe dazu S. 849 und S. 850). Die Reionisierung des Eiweißes ist aber nach Meyerhof aus folgenden Gründen von Wichtigkeit: wenn die Spannung und die Verkürzung der Fibrillen durch die freie Milchsäure als Verkürzungssubstanz zustande kommt, dann ist für eine rasche Erschlaffung auch eine rasche Entfernung der Säure nötig. Dafür genügt nicht bloß die Diffusion, es tritt die Absaugung durch das Eiweiß hinzu. Wenn der dafür notwendige Vorrat an Alkaliproteinat durch Überproduktion von Milchsäure oder durch Sauerstoffmangel erschöpft wird, dann macht sich Ermüdung bemerkbar, d. h. die Erschlaffung verläuft verlangsamt, weiterhin kommt es zu Dauerverkürzung; eventuell sinkt durch Steigerung der $H^{\cdot}$-Konzentration auch die Erregbarkeit.

Der ganze Muskelmechanismus entspricht nach all dem, wie Hill treffend bemerkte, einem System aus zwei Maschinerien; die eine ähnelt einem Akkumulatorkreis, in den ein Elektromagnet eingeschaltet ist, mit Hilfe dessen unter Ausnutzung der akkumulierten chemischen Energie entweder Arbeit geleistet oder eine Kraft aufrecht erhalten werden kann; die zweite ist einem Dynamo vergleichbar, der durch Koppelung mit einer Verbrennungsmaschine den Akkumulator immer von neuem aufladen kann.

Auf Grund der gegenwärtigen Kenntnisse von den chemischen Vorgängen während der Arbeitsphase wird gewöhnlich angenommen, daß die Entstehung der Milchsäure allein oder zusammen mit der Phosphorsäure die unmittelbare Ursache für den Eintritt von Spannung und Verkürzung darstellt. Ein strenger Beweis dafür existiert freilich nicht. Um so mehr müssen wir noch kurz auf die abweichende, besonders von Bethe vertretene Ansicht eingehen, daß nicht die Säuren, sondern daß unbekannte, aus der Kohlehydratzersetzung hervorgehende Zwischenstufen als Verkürzungssubstanzen in Betracht gezogen werden müssen. Bethe stützt sich dabei auf die Beobachtungen, nach denen man künstlich Muskeln in eine Dauerkontraktion versetzen kann, wenn man sie in die Lösungen sehr verschiedener Stoffe eintaucht; es gibt nicht bloß eine Säurekontraktur, sondern auch Kontrakturen durch Lauge, durch Alkohol, Chloroform, Koffein, durch Erwärmung u. a. Man könnte alle diese Feststellungen bei der Frage nach der Natur der Verkürzungssubstanzen außer acht lassen, wenn sich zeigen ließe, daß die genannten Stoffe Muskelreize sind, die als solche den Kontraktionsvorgang auslösen. Aber Bethe, M. Fraenkel und Wilmers[1]) haben gefunden, daß die Lösungen der genannten Stoffe auch dann noch Kontraktur bewirken, wenn die Muskeln zuvor durch Narkotika, *KCl*- oder Rohrzuckerlösung für elektrische Reize völlig unerregbar gemacht sind. Freilich ist auch für Chloroform durch Fletcher und Hopkins[2]) und Laquer[3]), für Natronlauge durch Meyerhof[4]), für Koffein durch Riesser und Neuschlosz[5]) nachgewiesen, daß sie den Muskel zur Produktion von Milchsäure veranlassen. Das ist jedoch kein Beweis dafür, daß die Kon-

---

[1]) Bethe, Fraenkel und Wilmers, Pflügers Arch. **194**, 45 (1922); auch Schott (unter Bethe) ebenda **194**, 271 (1922).

[2]) Fletcher und Hopkins, Journ. of physiol. **35**, 265 (1907).

[3]) Laquer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **93**, 65 (1914).

[4]) Meyerhof, Pflügers Arch. **182**, 232 (1920).

[5]) Riesser und Neuschlosz, Arch. f. experim. Pathol. **93**, 163 (1922).

traktur durch die Milchsäure bewirkt wird, und ihre Bildung ist wohl als Folge der Strukturzerstörung durch die Agentien aufzufassen, da Erregung und Störung der Struktur auch sonst verwandte Vorgänge sind (Kap. 7 und 8). Aber Bethe[1]) ebenso wie Verzár[2]) glauben die Säuren als unmittelbare Kontrakturerreger direkt ausschließen zu können; denn die von ihnen bewirkte Kontraktur äußert sich zwar in einer starken Verkürzung, aber die dabei erreichte Kraftäußerung, die maximale Spannung, bleibt weit hinter der Spannung im normalen Tetanus zurück. Ungefähr ebenso wirkt Lauge, während Chloroform, Methyl- und Amylalkohol, Anilin, sowie Erwärmung (auf etwa 45°) eine Spannung entwickeln, die eventuell die Tetanusspannung noch übertrifft, obwohl dabei der Muskel mit Milchsäure durchtränkt wird; ja diese Agentien bewirken auch dann noch eine starke Anspannung der Muskeln, wenn deren Erregbarkeit zuvor durch Säure aufgehoben worden ist. Bethe schließt daraus, daß eben nicht die Säuren, sondern irgend welche andere Stoffe von ähnlicher Wirkung, wie etwa Chloroform, im Stoffwechsel der Muskeln als Verkürzungssubstanzen auftreten müssen. Man kann demgegenüber freilich zu bedenken geben, daß es etwas anderes ist, ob Säure sozusagen explosiv an den Verkürzungsorten entsteht, um alsbald wieder neutralisiert zu werden, oder ob sie langsam von außen her an die Wirkungsstätte vordringt. Im zweiten Fall wird sie viel eher in irreversibler Weise die Struktur, besonders so weit sie aus Eiweiß besteht, durch Ausflockung oder Zerquellung vernichten. Chloroform und andere lipoidlösliche Stoffe können dagegen rasch und ohne schwere Beschädigung durch chemische Reaktion mit der Muskelsubstanz vordringen und schließlich vielleicht durch Permeabilitätssteigerung infolge von Auflösung der Lipoide den für die Kontraktion charakteristischen Chemismus herbeiführen.

Diese Überlegung führt uns auch noch zu einer kurzen Erörterung der etwas vom Thema abseits liegenden Frage, auf welche Weise die der Kontraktion zugrunde liegende chemische Reaktion wohl durch den Reiz ausgelöst werden könnte; denn auch die Erregung bedeutet, wie wir früher mehrfach (S. 534ff. u. 748ff.) gesehen haben, Permeabilitätssteigerung und gibt so Stoffen, die für gewöhnlich voneinander getrennt sind, Gelegenheit, miteinander in Reaktion zu treten. Embden und H. Lange[3]) haben nun kürzlich angegeben, daß, wenn sich beim erregten Muskel die Permeabilitätssteigerung u. a. darin äußert,

---

[1]) Bethe, Pflügers Arch. **199**, 491 (1923).

[2]) Verzár, Bögel und Szányi, Biochem. Zeitschr. **132**, 64 (1922).

[3]) Embden und H. Lange, Zeitschr. f. physiol. Chem. **130**, 350 (1923).

daß Phosphorsäure austritt, dieser Austritt Hand in Hand gehe mit *Cl*-Eintritt. Sie schließen dies daraus, daß ein Muskel, der gearbeitet hat, und bei dem die Permeabilitätssteigerung nach ihrer Ansicht dadurch erhöht zu erhalten ist, daß man ihn in isotonische Rohrzuckerlösnng versenkt (S. 473), mehr Phosphorsäure oder weniger *Cl* abgibt, als ein parallel untersuchter Ruhemuskel. *Cl*-Ionen begünstigen aber nach Embden[2]) die Lactacidogenspaltung. Wenn man nämlich im Muskelbrei das Gleichgewicht zwischen Lactacidogen einerseits, Milchsäure und Phosphorsäure andrerseits bei Gegenwart verschiedener Salze untersucht, so findet man, daß Zusatz von *NaCl* in isotonischer Konzentration die Abspaltung von Phosphorsäure steigert, und noch stärker im gleichen Sinn wirken Jodid und Rhodanid, während Sulfat und noch mehr Zitrat im Vergleich zum Chlorid das Gleichgewicht zugunsten des Lactacidogens verschieben, also den synthetischen Vorgang begünstigen. Embden bringt dies nun in Zusammenhang mit den früher (S. 630) besprochenen Versuchen von C. Schwarz, nach denen bei gelähmten Rohrzuckermuskeln die Kontraktilität durch 0·2% *NaCl* recht gut wiederhergestellt wird, besser durch äquivalente Mengen Jodid und Rhodanid, schlechter durch Sulfat und Zitrat, und er deutet dies so, daß bei Reizung in Gegenwart von *Cl*-Ionen die letzteren eintreten und die der Kontraktion dienende Lactacidogenspaltung begünstigen können, während im entsprechenden Versuch mit SO_4-Ionen die Erregung diesen den Weg in die Muskelfasern bahnt und durch Hemmung der Lactacidogenspaltung die Kontraktilität behindert.

Es bliebe nun schließlich noch die Frage der sogenannten Kontraktionstheorien zu erörtern, sicherlich ein Kernproblem der Muskelphysiologie. Aber diese Frage ist noch in ein fast völliges Dunkel gehüllt; die zahlreichen, eben dargelegten Tatsachen, deren Ermittlung die Vorbedingung für die Aufklärung der Natur des Kontraktionsvorgangs darstellt, lassen noch keinerlei sichere Schlüsse auf diesen Vorgang zu. Deshalb soll hier nur in Kürze darauf eingegangen werden. Hauptsächlich zwei physikalisch-chemische Hypothesen sind bekanntlich einander gegenübergestellt worden; nach der einen beruhen Spannung und Verkürzung auf Änderung der Oberflächenspannung der kontraktilen Elemente gegen ihr Milieu, nach der andern auf Änderung des Quellungsvermögens. Die Argumente für beide Hypothesen sind von sehr mannigfaltiger Art.

Die Oberflächenspannungshypothese knüpft besonders an die Erscheinungen bei den amöboiden Bewegungen an, die nach den ausgezeichneten Analysen am Modell von Rhumbler[3]) ja recht weitgehend auf lokale Oberflächenspannungsänderungen zurückgeführt werden können. Aus dem gleichen Prinzip versuchte besonders Bernstein[3]) die Muskelkontraktion zu erklären. Er machte die Annahme, daß die

---

[1]) Embden, Internat. Physiologenkonzern Edinburgh 1922.

[2]) Rhumbler, Ergebn. d. Physiol. **14**, 474 (1914).

[3]) Bernstein, Pflügers Arch. **85**, 271 (1901) und **162**, 1 (1916).

Fibrillen aus unsichtbaren, länglichen, in eine Grundmasse eingebetteten Gebilden aufgebaut sind, welche mit ihrer Längsachse parallel zur Achse der Fibrillen angeordnet sind, und daß durch den chemischen Prozeß, wahrscheinlich durch die Bildung der Milchsäure die Spannung an der Oberfläche der länglichen Körperchen steige, so daß sie sich unter Verkleinerung ihrer Oberfläche und Abrundung verkürzen. Die Fibrille als Ganzes dieser Vorstellung zugrunde zu legen, geht nach Bernstein nicht an, weil die Oberflächenentfaltung viel zu gering ist und nur unter Voraussetzung unwahrscheinlich großer Spannungsänderungen an der Grenze von Fibrille und Sarkoplasma die tatsächlichen Kraftäußerungen verständlich wären. Aber auch die Oberfläche der mikroskopisch sichtbaren anisotropen Stäbchen, welche die anisotropen Schichten der Fibrillen zusammensetzen und sich nach den Messungen von Hürthle[1]) bei der Kontraktion verkürzen und verdicken, ohne ihr Volumen zu ändern, genügt den Anforderungen noch nicht. Eben deshalb hielt Bernstein die Annahme noch kleinerer, unsichtbarer Elementarbestandteile für notwendig.

Die Hypothese verlangt also vor allem den Nachweis der sehr kleinen länglichen gerichteten Bauelemente in den Fibrillen, den Nachweis, daß gesetzmäßige Beziehungen zwischen Kontraktionsvermögen und Oberfläche existieren, und den Nachweis, daß Säurebildung die Oberflächenspannung erhöht. Die länglichen Körperchen sind nun nach v. Fürth[2]) in den von Bottazzi und Quagliariello aufgefundenen ultramikroskopischen Myosingranula zu erblicken, nach Stübel[3]) sprechen für ihre Existenz auch die optischen Verhältnisse bei den Muskelfibrillen; denn deren doppelbrechenden Eigenschaften sind nach den Untersuchungen von Ambronn[4]) am besten durch das Vorhandensein ultramikroskopischer gerichteter kristallinischer Mizellen zu erklären. Für die Auffassung der Kontraktionsenergie als Oberflächenfunktion ist schon Blix[5]) eingetreten auf Grund der Feststellung, daß die Wärmeproduktion um so größer ist, je größer die Länge des Muskels während der Spannungsentwicklung. Hill[6]) und Meyerhof[7])

---

1) Hürthle, ebenda **126,** 1 (1909).
2) v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **17,** 363 (1919).
3) Stübel, Pflügers Arch. **180,** 209 (1920); Jahresbericht über die gesamte Biologie 1920.
4) Ambronn, Kolloidzeitschr. **18,** 90, 273 (1916); **20,** 173 (1917).
5) Blix, Skand. Arch. f. Physiol. **12,** 52 (1902).
6) A. V. Hill, Journ. of physiol. **47,** 305 (1913).
7) Meyerhof, Pflügers Arch. **182,** 232 (1920).

verglichen sodann Wärmeproduktion und Milchsäurebildung bei isometrischer und isotonischer Zuckung in Anaerobiose und fanden bei der ersteren ein Plus von etwa 30%. Dies ist vielleicht so zu erklären, daß die Milchsäure in der Oberfläche jeweils bis zu einer gewissen Sättigungskonzentration gebildet wird; dann muß um so weniger entstehen, je mehr sich die Oberfläche durch Verkürzung verkleinert. Ferner liegt ein Hinweis auf die Bedeutung der Oberfläche vielleicht darin, daß nach Weizsäcker[1] und Meyerhof[2] Wärme- und Milchsäurebildung auf elektrische Reizung hin noch zunehmen, wenn die mechanische Reaktion des Muskels durch Narkose vollkommen aufgehoben ist; dies könnte so zu erklären sein, daß das oberflächenaktive Narkotikum die Milchsäure von den Verkürzungsorten fernhält. Auch die vorher erwähnten mikroskopischen Befunde von Hürthle können zugunsten der Oberflächenspannungshypothese angeführt werden, da danach die anisotropen Stäbchen bei der Kontraktion ohne Volumänderung nur die Oberfläche verkleinern; nach v. Fürth beruhte dies darauf, daß die ultramikroskopischen, länglichen, in der Längsrichtung orientierten Kriställchen sich in der Grundmasse, in die sie eingebettet sind, abrunden. Was endlich den Einfluß der Milchsäure auf die Oberflächenspannung anlangt, so ist durch Brinkman und v. Szent-Györgyi[3]) gezeigt, daß im Gegensatz zur Grenzflächenspannung wäßrige Lösung-Luft die Grenzflächenspannung wäßrige Lösung-Petroläther deutlich durch Säure erhöht und durch Alkali erniedrigt werden kann.

Was sodann die Quellungshypothese anbelangt, so gründet sie sich vor allem auf die Beobachtung, daß die Säuren mächtige Agentien der Quellung eiweißartiger Substanzen darstellen (siehe Kap. 6), und daß die Quellung bei toten Gebilden von gestreckter Form öfter mit Verkürzung einhergeht[4]), d. h. die Volumvermehrung unter Wassereinlagerung erfolgt „anisodiametrisch"; der Durchmesser in einer Richtung nimmt zu, während er in anderer Richtung abnimmt. In dieser

---

[1]) Weizsäcker, Journ. of physiol. **48**, 391 (1914).

[2]) Meyerhof, Pflügers Arch. **191**, 128 (1921).

[3]) Brinkman und v. Szent-Györgyi, Proceed. Physiol. Soc. 1923; Journ. of physiol. **57**.

[4]) Siehe dazu die Zusammenfassung von Engelmann, Sitzungsber. preuß. Akad. **39**, 694 (1906); ferner McDougall, Journ. of anat. and physiol. **32**, 193 (1898); Meigs, Amer. Journ. of physiol. **26**, 191 (1910); **29**, 317 (1912); M. H. Fischer und Strietmann, Kolloidzeitschr. **10**, 65 (1912); W. Pauli, Kolloidchemie der Muskelkontraktion, Dresden 1912; Höber, Zeitschr. f. Elektrochem. **19**, 738 (1913); v. Fürth, l. c.

Art quellen z. B. Sehnen; ihr Querdurchmesser wächst sehr stark, während der Längsdurchmesser, wenn auch meist weniger, abnimmt[1]. Auch Eiweißkristalle quellen anisodiametrisch. — Die Tatsache der Volumvergrößerung bei der Säurequellung erfordert nun bestimmte weitere Annahmen betreffs des Orts der Quellung im Muskel. Da nach den Messungen von Hürthle (l. c.) bei der Kontraktion die Fibrillen nicht als Ganzes an Volumen zunehmen, aber auch nicht derjenige ihrer Bestandteile, der der eigentlich kontraktile ist, nämlich die anisotrope Substanz, so muß man nach v. Fürth folgern, daß die kristallinischen Mizellen, die wohl, wie wir sahen, die Anisotropie bedingen, die entscheidende Quellung durchmachen, indem sie sich auf Kosten der Einbettungsmasse, in der sie in den anisotropen Schichten der Fibrillen liegen, vergrößern und dabei infolge anisodiametrischer Quellung abrunden, also verkürzen. Mit dieser Annahme, daß die Quellung die eigentlich anisotrope Substanz betrifft, steht auch in guter Übereinstimmung die Erfahrung, daß die Anisotropie bei der Kontraktion abnimmt (v. Ebner, Rollett).

Die Leistung von Konzentrationsarbeit. Als ein wesentliches Charakteristikum der Betätigung der Drüsen wurde früher (S. 791 ff.) die Leistung von Konzentrationsarbeit, d. h. die Beförderung gelöster Stoffe gegen ein Konzentrationsgefälle hingestellt. Jedoch ist der biologische Mechanismus dieser ja mit Hilfe geeigneter semipermeabler Membranen leicht durchführbaren Arbeitsleistungen, wie ebenfalls früher auseinandergesetzt wurde, völlig unbekannt. Das brauchte indessen noch nicht zu hindern, daß ein Einblick in die energetischen Verhältnisse gewonnen würde. Aber auch da stößt man vorläufig auf unüberwindliche Schwierigkeiten, wie bereits die Betrachtungen auf Seite 790 lehren konnten, und wie an dieser Stelle noch etwas genauer auseinander zu setzen ist. Nehmen wir als Beispiel einer Sekretionsarbeit wieder die Bildung des Harns aus Blutplasma[2], wobei wegen der qualitativ ähnlichen Beschaffenheit beider die Umbildung chemischer Komponenten des Blutes zu spezifischen Sekretstoffen außer Betracht bleiben kann. Ver-

[1] Siehe dazu v. Ebner, Untersuchungen über die Ursache der Anisotropie organ. Substanzen, Leipzig 1882; Pflügers Arch. **163**, 179 (1916); Bernstein, ebenda **162**, 1 (1915) und **163**, 594 (1916); Quagliariello, Arch. di scienze biol. **4**, 139 (1923).

[2] Siehe dazu Dreser, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 303 (1892); Koeppe, Deutsche mediz. Wochenschr. 1903, 817; Galeotti, Arch. f. Physiologie 1902, 200; v. Rhorer, Pflügers Arch. **109**, 375 (1905); Göthlin, Skandinav. Arch. f. Physiol. **25**, 267 (1911).

einfachen wir alsdann die Betrachtung zuerst so, daß wir allein die molare Gesamtkonzentration von Blutplasma und Harn berücksichtigen, also annehmen, daß aus dem Plasma vom osmotischen Druck p_0 ein zum Plasma hypertonischer Harn vom osmotischen Druck p_1 hergestellt werden soll, so können wir uns die dazu nötige Arbeit mit Hilfe des in der Abb. 107 dargestellten Systems geleistet denken: Der große Raum A sei mit dem Plasma vom Druck p_0 gefüllt; der Raum B sei zunächst mit derselben Lösung gefüllt und repräsentiere dasjenige Quantum Blutflüssigkeit, aus dem durch Konzentrierung Harn gebildet werden soll. A und B seien weiter durch eine für den gelösten Stoff impermeable, für das Lösungsmittel permeable Wand getrennt. Dann kann durch Druck auf den Stempel, welcher im Zylinder C den Raum B abgrenzt, die Lösung in B konzentriert werden, wobei eine mit dem weiteren Vordringen des Stempels stetig wachsende osmotische Druckdifferenz $p-p_0$ zu überwinden ist. Die Arbeit, welche geleistet werden muß, um den Stempel über ein ganz kleines Volumen dv gegen $p-p_0$ vorwärts zu bewegen, beträgt alsdann mindestens, d. h. bei isotherm-reversibler Durchführung:

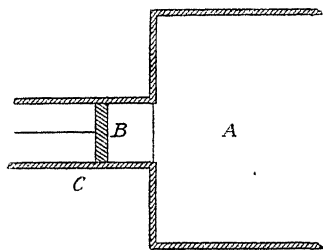



Abb. 107.

$$dA = (p - p_0)dv,$$

und die Gesamtarbeit, welche bis zur schließlichen Erreichung des osmotischen Druckes p_1 in dem Raum B verrichtet werden muß, wobei der Raum B sein Volumen von v_0 auf v_1 verkleinert, ergibt sich durch Integration zu:

$$A = nRT \ln \frac{p_1}{p_0} - p_0(v_0 - v_1),$$

wenn n die Anzahl Grammoleküle von gelöstem Stoff bedeutet, welche in B enthalten sind.

Dieser Ausdruck würde nun aber nur dann die Arbeit der Harnbildung bedeuten, wenn Harn und Blut zwei verschieden konzentrierte Lösungen eines einzigen gelösten Stoffes wären. In Wirklichkeit muß eine entsprechende Arbeit an jedem einzelnen der zahlreichen Harnbestandteile vollzogen werden, und diese Partialarbeiten müssen nach den Erörterungen auf Seite 790 für jeden Stoff eine andere Größe haben. Die Berechnung setzt also eine Kenntnis aller molaren Konzentrationen von Harn und Plasma voraus, und selbst wenn diese Voraussetzung erfüllt wäre, so würde die dann durchgeführte Berechnung

nur die Arbeit ergeben, welche in minimo bei isotherm-reversibler Leitung aufzuwenden wäre. Bis zu welchem Grade dies aber zutrifft, ist unmöglich zu sagen.

Barcroft und Brodie[1]) haben nun ferner aus dem Sauerstoffverbrauch der tätigen Niere die Wärmetönung der die Sekretionsarbeit leistenden chemischen Reaktionen berechnet (s. auch S. 805), Tangl[2]) bestimmte sie direkt als Ausfall an Kalorien unmittelbar nach Exstirpation der Nieren und kam ungefähr zu den gleichen Werten, wie Barcroft und Brodie. Vergleicht man den so gefundenen Energiewert mit der nach der eben angegebenen Gleichung aus den Gesamtkonzentrationen berechneten Energie, so ergibt sich, daß jener 100 bis 1000 mal größer ist als diese. Jedoch erfordert hier bei der Niere wohl schon sozusagen die Erhaltung der Maschinerie einen großen Energieaufwand, da auch bei Diuresen ohne Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, bei denen die Harnbildung einer Filtration sehr ähnlich wird (siehe S. 805), der Gaswechsel nach Barcroft und Brodie sehr groß ist.

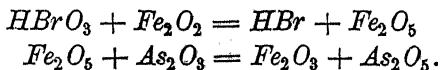
Diese am Beispiel der Niere illustrierte Konzentrationsarbeit spielt wahrscheinlich im Leben der Organismen eine universelle Rolle. Nicht bloß, daß wir auf sie bei verschiedenen Geweben stoßen, wie z. B. beim resorbierenden Darm (S. 768) oder bei den Verdauungsdrüsen, sondern auch innerhalb der einzelnen Zellen ist Arbeit dieser Art zu vollziehen. So werden, ähnlich wie durch die Niere beim ganzen Tier, auch von einzelnen Zellen Exkretstoffe in Vakuolen abgeschieden und ausgestoßen. Ferner werden im Sinn der „chemischen Organisation der Zellen“ (S. 817) im Zellinnern Stoffbeförderungen vorgenommen, um Stoffe zeitweilig voneinander getrennt zu halten. Endlich scheint auch die Ernährung der Zellen nach den Erörterungen des Kapitel 7 ein aktiver Vorgang zu sein, bei welchem Nahrungsstoffe durch irgendeine Arbeit der Plasmamembran ins Innere transportiert werden.

Arbeit zur Erzwingung unfreiwilliger Reaktionen. Im Stoffwechsel mancher Zellen treten unfreiwillige Reaktionen in den Vordergrund, deren Ablauf vom Reaktionsgleichgewicht entfernt und demnach die freie Energie nicht vermindert, sondern vermehrt (S. 833). Die Reduktion der Kohlensäure in der assimilierenden Pflanze ist z. B. solch ein Vorgang; denn das Gleichgewicht zwischen Kohle und Sauerstoff ist

[1]) Barcroft und Brodie, Journ. of physiology **32,** 18 (1904) und **33,** 52 (1905); Ergebnisse der Physiologie **7,** 699 (1908).

[2]) Tangl, Biochem. Zeitschr. **34,** 1 (1911); **53,** 36 (1913).

ja praktisch vollständig nach der Seite der Kohlensäure hin verschoben. Es braucht also gerade so einen Arbeitsaufwand, um Kohlenstoff und Sauerstoff wieder voneinander zu trennen, wie es, z. B. in Form von elektrischer Energie, einer Arbeit bedarf, um Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff zu zerlegen. Die Energetik der Kohlenstoffassimilation ist bei den grünen Pflanzen insofern von vornherein klar, als das Sonnenlicht die Energiequelle für diese unfreiwillige Reaktion darstellt. Aber dieselbe Reduktion der Kohlensäure kommt ja auch bei gewissen chlorophyllosen Pilzen und Bakterien, wie den Nitrit- und Nitratbakterien vor. Für diese Prozesse wird man wohl in erster Linie die Energetik der „gekoppelten Reaktionen" in Rechnung zu ziehen haben, auf deren Eigentümlichkeiten im allgemeinen, und auf deren spezielle Bedeutung für Fragen der Physiologie Wilhelm Ostwald[1]) hingewiesen hat. Unter gekoppelten Reaktionen versteht Ostwald solche Reaktionen, welche nicht beliebig unabhängig nebeneinander verlaufen können, sondern welche sich im Verlauf gegenseitig beeinflussen. Die bekanntesten und beststudierten dieser Reaktionen sind die sehr häufigen gekoppelten Oxydationen. Bei diesen handelt es sich darum, daß ein Stoff einen zweiten nur dann oxydiert, wenn noch ein dritter Stoff gegenwärtig ist, welcher mit oxydiert wird. Der erste, oxydierende Stoff heißt nach der Nomenklatur von Luther und Schilow[2]) wohl auch der „Aktor", der zweite, zu oxydierende der „Akzeptor", der dritte der „Induktor". Beispielsweise wird As_2O_3 von $HBrO_3$ nur dann oxydiert, wenn noch ein als Induktor fungierendes Reduktionsmittel, z. B. SO_2, anwesend ist. Oder ein anderes Beispiel bilden die bekannten, sehr häufigen, namentlich von Manchot[3]) studierten induzierten Oxydationen mit Ferrosalz, bei denen neben der Oxydation des Akzeptors die Oxydation des zweiwertigen Eisens Fe^{II} über die Zwischenstufe Fe^{V} zu Fe^{III} zu erfolgen scheint; der Verlauf entspräche dann den Gleichungen:

$$HBrO_3 + Fe_2O_2 = HBr + Fe_2O_5$$
$$Fe_2O_5 + As_2O_3 = Fe_2O_3 + As_2O_5.$$

In allen diesen Fällen erinnert die Funktion des Induktors dadurch, daß er die an und für sich nicht oder eventuell nur langsam verlaufende Reaktion zwischen Aktor und Akzeptor in Gang bringt, an

---

1) Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 248 (1900) u. **47**, 127 (1904).

2) Luther und Schilow, Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 641 (1903) u. **46**, 777 (1903).

3) Manchot, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 2479 (1901) und Lieb. Ann. **325**, 93 u. 105 (1902).

Funktion der Katalysatoren; unterschieden sind die induzierten
tionen von den Katalysen dadurch, daß der Induktor allmählich
end der Reaktion verbraucht wird. Daß dies aber nur einen
uellen Unterschied ausmacht, ergibt sich daraus, daß, wie wir
n (z. B. S. 305 und 317), ja auch manche Katalysatoren mit den
ponenten des katalysierten Vorganges in gewissem Maße in Reak-
treten.

Für uns ist nun hier folgendes vor allem von Interesse: bei man-
Reaktionskoppelungen liegen die Verhältnisse so, daß die Reak-
zwischen Aktor und Akzeptor gar nicht freiwillig erfolgen kann,
ern nur unfreiwillig, d. h. unter Zufuhr von Energie, und daß
e unfreiwillige Reaktion durch die Koppelung — und
Ostwald eben allein durch die Koppelung — ermöglicht
d, indem die freie Energie der durch die Koppelung entstehenden
tionszwischenstufe für die Umwandlung des Akzeptors ausgenutzt
[1]. So reicht z. B.[2] die bei der Reduktion von $HBrO_3$ zu HBr
erdende Energie nicht aus, um As_2O_3 zu As_2O_5 zu oxydieren;
Oxydation wird aber durch den Übergang von Fe_2O_5 in Fe_2O_3
ungen. In allen diesen Fällen findet im Ganzen natürlich eine
ahme an freier Energie statt, d. h. die Zunahme der freien Energie
em einen (unfreiwilligen) Partialvorgang ist kleiner als die Ab-
ne in dem dazugehörigen; der „thermodynamische Nutzeffekt", das
ältnis der Summe der Zunahmen der freien Energie zu der Summe
Abnahmen, ist also auf alle Fälle kleiner als 1[3].

Nach diesem Prinzip ist die Verwirklichung mancher unfreiwilliger
tionen, welche in Organismen vorkommen, durchführbar zu denken,
ie vorher genannte Assimilation des Kohlenstoffs bei den Nitrit-
Nitratbakterien, bei denen die freie Energie der Oxydation von
noniak zu salpetriger Säure oder der Oxydation von salpetriger
e zu Salpetersäure für den Reduktionsvorgang Verwendung findet,
eichen die Assimilation von elementarem Stickstoff durch Bindung
Wasserstoff unter Verbrauch von Kohlehydrat bei den N-assimi-
nden Bakterien. Auch manche Synthesen im höheren Tier werden
erlich durch diesen Modus zuwege gebracht, wie etwa die Bildung
Fett aus Kohlehydrat durch Reduktion, ferner die früher (S. 849)
erte Rückbildung von Glykogen aus einem Teil der im Muskel

[1] Siehe näheres bei Luther, Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 488 (1900) und 85 (1901).

[2] Luther und Schilow, Zeitschr. f. physik. Chemie **46**, 777 (1903).

[3] Siehe dazu Báron und Pólányi, Biochem. Zeitschr. **53**, 1 (1913).

entstehenden Milchsäure dadurch, daß der übrige Teil in der Erholungsphase des Kontraktionsvorgangs verbraucht wird. Endlich ist zu erwägen, ob nicht die fortwährende Wiederherstellung chemischer Ungleichgewichte, die dann immer wieder von selbst rückgängig zu werden suchen, aber für die Funktionstüchtigkeit jeder Zelle eine Notwendigkeit sind, die „Ursache" für den hohen respiratorischen Stoffwechsel sind, welcher im allgemeinen die lebenden, eine äußere Arbeit zumeist nicht leistenden Zellen auszeichnet (Meyerhof[1])).

Die Lichtenergie. Daß bei den grünen Pflanzen die Erzwingung unfreiwilliger Reaktionen, die Vermehrung der freien Energie durch das Sonnenlicht erfolgt, daran wurde bereits erinnert. Man kann sich diese Arbeitsspeicherung durch das Licht vielleicht an folgendem anorganischem Beispiel klar machen: Silber und Chlor vereinigen sich im Dunkeln vollständig zu Chlorsilber, welches dem Gleichgewichtszustand des Systems (Silber + Chlor) entspricht. Dieses Gleichgewicht wird in bekannter Weise durch das Licht in ein Ungleichgewicht verwandelt, indem es umgekehrt $AgCl$ in Cl_2 und Ag (bzw. Ag_2Cl) spaltet, und wie jedes Ungleichgewicht, so vermag auch dieses Arbeit zu leisten. Belegt man z. B. zwei Metallplatten mit Chlorsilber, taucht sie in einen Elektrolyten, verbindet die Platten durch einen Draht und belichtet die eine Platte, während man die andere im Dunkeln hält, so fließt ein „photoelektrischer" Strom in dem Sinne, daß er das Ungleichgewicht aufzuheben sucht[2]). Prinzipiell gleichartig ist der von Luther und Weigert[3]) studierte Vorgang der photochemischen Umwandlung von Anthrazen in Dianthrazen; hier handelt es sich aber insofern um noch übersichtlichere Verhältnisse, als der behandelte Vorgang sich ganz und gar im homogenen System abspielt. Wird eine Lösung von Anthrazen in siedendem Phenetol oder Anisol mit einer konstanten Lichtquelle bestrahlt, so verwandelt sich das Anthrazen bis zu einem bestimmten Gleichgewicht mit dem Ausgangsstoff in Dianthrazen, das bei Wegnahme der Lichtquelle sich wieder völlig in Anthrazen zurückbildet[4]).

---

[1]) Meyerhof, Zur Energetik der Zellvorgänge. Abhandl. der Friesschen Schule, N. F. IV Heft 3 (1913).

[2]) Becquerel, Compt. rend. de l'Acad. **9**, 145 u. 561 (1839). Nach Luggin, Zeitsch. f. physik. Chemie **14**, 385 (1894) u. **23**, 577 (1897).

[3]) Luther und Weigert, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 297 (1905) und **53**, 385 (1905).

[4]) Siehe auch die Versuche von Marckwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **30**, 140 (1899) und H. Biltz, ebenda **30**, 527 (1899) über „Phototropie" von Chinochinolinchlorid, Tetrachlorketonaphtalin, Benzaldehydphenylhydrazon u. a.; diese

Das bei der Belichtung entstehende Gleichgewicht ist kein echtes (S. 830), sondern ein Gleichgewicht, welches nach Art der „dynamischen“ Gleichgewichte stets arbeitsfähig ist nach Maßgabe seines Abstandes vom echten Gleichgewicht, und welches nur der konstanten Zufuhr der Lichtenergie seine Existenz verdankt. Ähnliche Gleichgewichtsverschiebungen spielen sich unter Lichteinfluß auch im Gasraum ab; so sind die Ozonisierung des Sauerstoffs, die Dissoziation von trockenem Kohlendioxyd in Kohlenoxyd und Sauerstoff, die Spaltung von Chlorwasserstoff in Chlor und Wasserstoff mit Arbeitsspeicherung verbundene Reaktionen.

Gehen wir nun zu den photochemischen Prozessen über, welche sich in den Organismen abspielen, so können wir die verbreitetste photochemische Reaktion, die Photosynthese der Kohlehydrate in den grünen belichteten Pflanzen, mit den eben genannten unorganischen Vorgängen vergleichen. Hier wird das Gleichgewicht Kohlensäure + Wasser unter Verbrauch von Lichtenergie in das arbeitsfähige Ungleichgewicht Kohlehydrat + Sauerstoff verwandelt, das im Dunkeln wieder zum Ausgangspunkt zurückkehrt. Komplizierter liegen die Verhältnisse hier besonders deshalb, weil das Licht nur mit Hilfe der Blattfarbstoffe oder noch richtiger: nur mit Hilfe der an den intakten Chromatophoren haftenden Blattfarbstoffe seine Arbeit verrichten kann, was sich nach Warburg[1]) dadurch erklärt, daß die Assimilationsreaktionen Oberflächenkatalysen sind, also von dem Vorhandensein einer Struktur abhängen[2]).

Die sonstigen bekannten Einflüsse des Lichtes auf das Verhalten der Organismen, deren Zahl ungemein groß ist, sollen hier nicht erörtert werden. Meistens handelt es sich bei Pflanzen und Tieren um Einflüsse auf das Wachstum und auf die Bewegung. Ob diese Einflüsse auf photochemische Reaktionen zurückzuführen sind, in denen die freie Energie des Systems vermehrt wird, oder ob es sich um den weit häufigeren Fall von Lichtwirkung handelt, bei dem das Licht, wie ein Katalysator, eine dem Gleichgewicht zustrebende Reaktion beschleunigt, also die freie Energie schneller verschwinden macht (einen Fall der Art siehe S. 332), ist meist nicht genau geprüft.

In manchen Fällen ist die Reversibilität eines photochemischen Vorganges nach Art der Anthrazen-Dianthrazenumwandlung nur eine scheinbare[3]). Eine grüne Ferri-

---

Verbindungen ändern bei der Belichtung ihre Farbe und nehmen im Dunkeln wieder die ursprüngliche Farbe an.

[1]) O. Warburg. Biochem. Zeitschr. **100**, 230 (1919); **103**, 188 (1920).

[2]) Siehe auch S. 559.

[3]) Luther und Plotnikow, Zeitschr. f. physik. Chemie **61**, 513 (1908).

oxalatlösung wandelt sich z. B. bei intensivem Licht in eine durch Ferrooxalatlösung rot gefärbte Lösung um und wird im Dunkeln durch Rückbildung von Ferrioxalat wieder grün. Daß es sich dabei nur um eine scheinbare Reversibilität handelt, geht daraus hervor, daß die Umkehrung sich nicht beliebig oft wiederholen läßt. Die Erklärung ist folgende: im Licht zerfällt Ferrioxalat, indem sich Ferrooxalat und Kohlensäure bilden, im Dunkeln wird Ferrooxalat durch den Luftsauerstoff zu Ferrioxalat oxydiert. Es handelt sich also um zwei ganz verschiedene Reaktionen, und der Oxalsäureverbrauch bei der Lichtreaktion führt zum schließlichen Stillstand. Etwas Ähnliches liegt nach Luther und Plotnikow bei der Bleichung des Sehpurpurs durch das Licht und seiner Regeneration im Dunkeln vor, da auch diese Umkehr (nach Garten[1]) nicht beliebig oft wiederholt werden kann.

Die Wärmeenergie. Fragen wir nach noch weiteren Mitteln, welche den Organismen zu Gebote stehen, um unter gewöhnlichen Verhältnissen unfreiwillige chemische Vorgänge herbeizuführen, so ließe sich vielleicht noch erwägen, ob nicht durch den lebhaften lokalen Ablauf mancher exothermer Reaktionen in den Zellen in einzelnen Bezirken derselben zeitweise so viel Wärme angehäuft werden könnte, daß allein die Temperaturerhöhung andere Reaktionen, welche bei niedrigerer Temperatur exotherm verlaufen, umzukehren vermag, so daß sie nun den endothermen Gang nehmen. Man mag einwenden, daß entsprechende beträchtliche Temperaturerhöhungen thermometrisch oder thermoelektrisch nicht nachgewiesen sind; indessen ist die Möglichkeit solcher lokaler starker Erwärmungen sicher nicht zu bestreiten[2], und der Mangel ihres Nachweises könnte auf Rechnung der groben Gestalt der Instrumente gesetzt werden.

Wenn ein Einfluß der Wärme in dem eben genannten Sinn nicht als sicher hingestellt werden kann, so ist doch hier die Bedeutung der Wärme noch in anderer Hinsicht in Erwägung zu ziehen. Erstens müssen wir auf eine früher angeschnittene Frage zurückkommen, nämlich auf die Frage nach den Mitteln, mit denen im Organismus möglichst rasch freie Energie disponibel gemacht werden kann (siehe dazu S. 841). Das Hauptmittel dafür sind unzweifelhaft die Fermente. Dazu kommt als nächstwichtiges Moment die Temperaturerhöhung; auch durch diese werden die chemischen Reaktionen beschleunigt. Zweitens ist hier der Einfluß der Temperatur auf die Lage des Gleichgewichts bei reversiblen Reaktionen zu diskutieren.

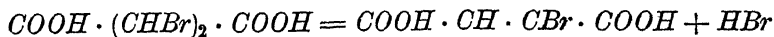
Einfluß der Temperatur auf die Geschwindigkeit der Reaktionen im Organismus. Setzen wir als Maß der Reaktionsgeschwindigkeit den Geschwindigkeitskoeffizienten k, so ist die Zunahme der Geschwindig-

---

[1]) Garten, Graefes Arch. f. Ophthalm. 59, 112 (1906).

[2]) Siehe dazu: Cremer, Zeitschr. f. Biol. 46, 77 u. 101 (1904).

keit durch Steigerung der Temperatur etwa bei der Umwandlung von in Wasser gelöster Dibrombernsteinsäure in Brommaleïnsäure und Bromwasserstoff nach der Gleichung:

$$COOH \cdot (CHBr)_2 \cdot COOH = COOH \cdot CH \cdot CBr \cdot COOH + HBr$$

durch die folgenden *k*-Werte (nach van't Hoff[1]) repräsentiert:

t	k	t	k
15°	0·00000967	70·1°	0·00169
40°	0·0000863	80°	0·0046
50°	0·000249	89·4°	0·0156
60·2°	0·000654	101°	0·0318

Die Tabelle lehrt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit nicht etwa der Temperatur proportional ansteigt, sondern weit rascher. Aus den *k*-Werten kann man ersehen, daß jede Temperatursteigerung um 10° die Reaktionsgeschwindigkeit annähernd verdreifacht.

Die Beschleunigung ist keineswegs eine spezielle Eigentümlichkeit der hier angeführten Reaktionen, sondern man findet, daß der Geschwingkeitskoeffizient vieler chemischer Reaktionen über ein Temperaturintervall von 10° hin auf das Doppelte bis Dreifache anwächst. Diese von van't Hoff aufgestellte Regel, die Reaktionsgeschwindigkeit-Temperaturregel oder kurz *RGT*-Regel hat aber zahlreiche Ausnahmen, erstens insofern als die Geschwindigkeitszunahme mit der Temperatur eine sehr komplizierte Funktion ist, so daß nicht einmal für eine und dieselbe Reaktion von einem einzigen Temperaturkoeffizienten für das Intervall von 10° (Q_{10}) gesprochen werden kann — denn im allgemeinen nimmt Q_{10} bei höheren Temperaturen mehr und mehr ab, Q_{10} hat ferner für Reaktionen in wässeriger Lösung zwischen 10 und 20° häufig ein Maximum u. a. (Trautz und Volkmann[2]) —; zweitens kommen auch bei gewöhnlicher Temperatur bei manchen Reaktionen kleinere, bei anderen weit größere Q_{10}-Werte vor, als 2 bis 3 — so beträgt z. B. bei der Verseifung mancher Ester Q_{10} zwischen 0° und 10° nur 1·4—1·6 (Trautz und Volkmann); bei der Umlagerung von Bromdiazoniumchlorid ist Q_{10} für dasselbe Intervall 0—10° fast gleich 7 (Hantzsch und Smythe[3]).

Die *RGT*-Regel von van't Hoff wurde schon früher erwähnt (S. 332); es zeigte sich nämlich, daß auch die Geschwindigkeit vieler

[1]) van't Hoff, Vorlesungen, Heft 1, 223.

[2]) Trautz und Volkmann, Zeitschr. f. physik. Chemie 64, 53 (1908).

[3]) Nach v. Halban, Über den Einfluß des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Habilitationsschrift Würzburg 1909. Dort auch weitere Beispiele.

katalytischer Reaktionen durch Temperatursteigerung um 10° verzweifacht bis verdreifacht wird[1]. Wir fanden aber auch (S. 342 u. 349), daß bei heterogenen Katalysen der Temperatureinfluß oft viel kleiner ist, weil hier die Geschwindigkeit nicht durch die chemische Reaktion, sondern durch den physikalischen Vorgang der Diffusion beherrscht wird.

Gehen wir nun von den Einzelreaktionen zu den Reaktionssystemen mit Enzymkomplexen über, d. h. zu den Organismen, so finden wir auch dort vielfach das Gleiche wie bei den chemischen Systemen. Die folgende Tabelle z. B. enthält nach den Versuchen von Clausen[2] die Kohlensäuremengen in Milligrammen, welche bei verschiedenen Temperaturen von 100 g Lupinenkeimlingen, Weizenkeimlingen und Syringablüten in einer Stunde abgegeben werden, und die Quotienten der Mengen, die einem Temperaturintervall von 10° entsprechen:

t	Lupinenkeimlinge		Weizenkeimlinge		Syringablüten	
0°	7·27	2·5	10·14	2.8	11·60	2·5
10°	18·11	2·4	28·95	2·1	30·00	2·6
20°	43·55		61·80		78·85	
30°	85·00		100·76		108·00	
40°	115·90		109·90		176·10	
50°	46·20		63.90		152·80	

Danach ergibt sich im Temperaturgebiet von 0—20° im Mittel eine Steigerung des Stoffwechsels um das 2·5fache, also die Wiederholung der häufig geltenden Regel, auch wo es sich nicht um eine einzelne Reaktion, sondern um ein kompliziertes Reaktionssystem handelt.

Auch die Geschwindigkeit der Entwicklung von Tieren kann zur Illustrierung der *RGT*-Regel dienen. Oskar Hertwig[3] untersuchte den Einfluß der Temperatur auf die Entwicklung des eben befruchteten Eies von Rana fusca und Rana esculenta. Er machte das so, daß er die Ausbildung von auffälligen Vorsprüngen, Vertiefungen oder Falten an der äußeren Gestalt als Zeichen der Erreichung eines bestimmten Entwicklungsstadiums nahm. Solch ein Stadium ist z. B. gekennzeichnet durch die Gastrulaform, bei der der Urmund eben zum Ring geschlossen ist, oder durch die embryonale Form, an der gerade das Medullarrohr sich geschlossen hat, und an dessen Kopfende die Haftnäpfe angelegt

[1] Siehe dazu Euler, Chemie der Enzyme, 2. Aufl., München 1920.

[2] Clausen, Landwirtschaftl. Jahrbücher 19, 893 (1890); siehe ferner G. Matthaei, Philos. Transart. Roy. Soc. Ser. B 197, 47 (1894); Kuijper, Recueil des Trav. Bot. Néerl. 7, 131 (1910).

[3] O. Hertwig, Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. 51, 319 (1898).

sind, oder durch die 9 mm lange Form, an der eben als erste Anlage des Kiemendeckels eine quere Hautfalte aufgetreten ist. Hertwig fand, daß die verschiedenen markanten Entwicklungsprodukte in dem Temperaturintervall von 6—24° um so rascher erreicht werden, je höher die Temperatur ist, daß also die Entwicklungsgeschwindigkeit mit der Temperatur wächst, und zwar in demselben Maße, wie auch die Kohlensäureproduktion bei den Pflanzen oder der Umsatz vieler einfacher chemischer Systeme mit der Temperatur wächst. Die folgende Tabelle enthält die Resultate, die Hertwig bei der Beobachtung von sieben verschiedenen Entwicklungsstadien bekam[1]; die Zahlen bedeuten die Entwicklungsgeschwindigkeiten bei den verschiedenen Temperaturen im Vergleich zu der bei 6°, die gleich 1 gesetzt ist. Man sieht, wie durch eine Steigerung der Temperatur um 10° wieder die Geschwindigkeit verdoppelt bis verdreifacht wird:

t	Stad. 1	Stad. 2	Stad. 3	Stad. 4	Stad. 5	Stad. 6	Stad. 7
6°	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0
10°	1·2	1·4	1·4	1·5	1·6	1·6	1·8
15°	2·3	2·3	2·25	2·4	3·0	3·0	3·5
20°	3·9	4·7	4·5	4·6	5·5	5·5	6·0
24°	4·95	5·6	6·0	6·0	7·0	7·0	7·5

In ähnlicher Weise gilt es für die Entwicklung der Eier von Seeigeln, Mollusken, Käfern, Fischen u. a., für die Keimung von Samen, für die Kohlensäureproduktion bei Fröschen und Regenwürmern, für die Resorption von Wasser durch die Haut von Fröschen, für die Geschwindigkeit der Fortpflanzung des Erregungsprozesses, für die Frequenz der Rhythmen des Herzschlages, der Atmung, der pulsierenden Vakuolen u. a., daß Q_{10} innerhalb eines gewissen Temperaturbereichs etwa 2—3 beträgt[2])

Es ist aber selbstverständlich, daß bei organischen Gebilden Temperatursteigerung nicht ad infinitum auch die Reaktionsgeschwindigkeit steigert; es braucht ja kaum gesagt zu werden, daß die lebenswichtigen Eiweißkörper größtenteils bei höheren Graden koagulieren. Aber auch die Empfindlichkeit der Stoffwechselregulatoren, der Fermente, gegen Wärme ist bekannt; diese Empfindlichkeit hängt z. T. mit dem kolloiden Charakter der Fermente zusammen, demzufolge sie sich in ihren

[1]) Nach einer Umrechnung von Cohen, Vorlesungen über physik. Chemie 1901, 45.

[2]) Zusammenfassende Darstellungen siehe bei Pütter, Zeitschr. f. allg. Physiol. 16, 574 (1914); Kanitz, Temperatur und Lebensvorgänge, Berlin 1915.

Lösungen stetig verändern und um so rascher sich verändern, je höher die Temperatur. Es ist also aus mehr als einem Grunde zu begreifen, daß die vorher besprochene Kohlensäureproduktion der Pflanzenkeimlinge und Blüten schon oberhalb 25° nicht mehr so durch weitere Erwärmung gesteigert wird, wie es dem allgemeinen Gesetze entspricht, und daß oberhalb 40° sogar die scheinbar paradoxe Erscheinung hervortritt, daß Wärmezufuhr die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzt (siehe die Tabelle S. 866). Es kommt also die Erscheinung des Temperaturoptimums zur Geltung, die ja ein außerordentlich häufiges Vorkommnis in der Biologie ist[1]). Ein physiko-chemisches Analogon dazu wurde früher (S. 345) erwähnt.

Weniger selbstverständlich erscheint die Tatsache, daß bei tiefen Temperaturen die physiologischen Temperaturkoeffizienten oft auffallend groß sind. Masing[2]) zitiert dafür u. a. folgende Daten:

Gärung von Hefezellen nach Slator		Atmung roter Blutköperchen nach Warburg und Usui	
5°—15°	$Q_{10} = 5{\cdot}6$	0°—16·4°	$Q_{10} = 5{\cdot}0$
10—20	3·8	16·4—28	3·2
20—30	2·2	28—38	2·4

und führt an eignen Beobachtungen den Einfluß der Temperatur auf die Permeabilität menschlicher Blutkörperchen für Traubenzucker an:

Temperatur	Dauer des Ausgleichs	Temperaturintervall	Q_{10}
0·5°	18 Stunden	0°—10°	12
5·5	4·5 „	5—15	6
10	1·5 „	10—15	4
15	0·75 „	10—25	2·7
25	0·3 „	15—25	2·25

Weitere Beispiele sind nach Pütter der Herzschlag der Katze ($Q_{10} = 8$ zwischen 10° und 17°) und der Sauerstoffverbrauch des Krebses ($Q_{10} = 13$ zwischen 3,7° und 7,5°).

Zur allgemeinen Erklärung besonders hoher Temperaturkoeffizienten verweist Pütter auf die Möglichkeit der Übereinanderlagerung mehrerer Temperatureinflüsse, die bei dem komplexen Charakter der biologischen Prozesse als durchaus wahrscheinlich anzusehen ist. Wenn z. B. bei einer Bakterienkultur der Temperaturkoeffizient der Vermehrung $Q_{10} = 2{,}8$ ist und ebenso der Temperaturkoeffizient für die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, so wird bei einer 10° höheren Temperatur die

[1]) Siehe dazu Jost, Biolog. Zentralbl. **26**, 225 (1906), ferner Pütter, l. c.
[2]) Masing, Pflügers Arch. **156**, 401 (1914).

2·8-fache Bakterienmenge 2·8 mal mehr atmen; der Sauertsoffverbrauch wird also das 7·84 fache betragen. Auf was die angeführten hohen Temperaturkoeffizienten speziell bei niederen Temperaturen zurückzuführen sind, dafür ließen sich sehr verschiedene Deutungen geben, ohne daß gegenwärtig zwischen ihnen entschieden werden kann.

Oft ist der Temperatureinfluß auf die Lebensvorgänge in der Weise beurteilt worden, daß ein Koeffizient Q_{10} von 2—3 als charakteristisch für chemische Vorgänge, ein Koeffizient von 1—1·5 als charakteristisch für physikalische, z. B. für Diffusionsvorgänge (S. 341) gilt; der Prozeß der Nervenleitung sei z. B. ein physikalischer Vorgang, weil sein Temperaturkoeffizient mehrfach zu < 2 ermittelt wurde. Aber abgesehen davon, daß, wie wir (S. 865) sahen, auch chemische Vorgänge mit kleineren Temperaturkoeffizienten als 2 bekannt sind, ist diese Beurteilung insofern unrichtig, als bei einem komplexen Vorgang, der sich aus einer Kette verschiedener Einzelvorgänge von verschiedener Geschwindigkeit zusammensetzt, wie es wohl für sämtliche Lebensfunktionen zutrifft, die Temperaturkoeffizienten der langsameren Vorgänge über die Abhängigkeit des Gesamtvorgangs von der Temperatur entscheiden. Läßt man Pulver in einer Röhre abbrennen, so verläuft die chemische Reaktion in loco rasch, der physikalische Prozeß der Fortleitung der Wärme, der die Zündung des benachbarten Pulvers herbeiführt, langsam. Der Temperaturkoeffizient des Gesamtvorgangs Q_{10} betrug in einem bestimmten Fall nur 1·006, weil der Temperaturkoeffizient der Wärmeleitung nur so klein ist. Man kann offenbar nicht schließen, daß der Zündungsvorgang ein rein oder ein wesentlich physikalischer Vorgang ist (A. V. Hill[1]).

Einfluß der Temperatur auf die chemischen Gleichgewichte im Organismus. Oft werden nun tierische und pflanzliche Organismen schon durch Temperaturen geschädigt, bei denen eine Eiweißkoagulation noch lange nicht in Betracht kommt, und auch wohl die Funktion der Fermente noch kaum geschädigt wird. Es gibt ja Pflanzen, die schon bei einer Steigerung ihrer Umgebungstemperatur auf 20° zugrunde gehen, ebenso wie bei anderen eine Senkung der Temperatur auf + 1° bis 3° den Tod herbeiführt[2]), also wenn Gefrieren noch nicht in Frage kommt, und beim höheren Tiere sind ja schon relativ geringfügige Abkühlungen des Körperinnern lebensgefährlich. In diesen Fällen ist noch ein anderer Einfluß der Temperatur mitzudiskutieren, nämlich der auf das chemische Gleichgewicht.

---

[1]) A. V. Hill, Journ. of physiol. **54**, 332 (1921).

[2]) Siehe Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl., **2**, 288 ff. (1901).

Wir lernten bereits (S. 311) van 't Hoffs Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht kennen; es besagt, daß „steigende Temperatur das unter Wärmeabsorption gebildete System, fallende Temperatur das unter Wärmeabgabe gebildete begünstigt". Ist dieses Prinzip auf die Verhältnisse in den Organismen zu übertragen, dann müßte, da wir es bei ihnen mit Systemen zu tun haben, die unter Wärmetönung arbeiten, jede Temperaturänderung das Gleichgewicht der Stoffe in ihnen verschieben. Dann könnte man es aber auch begreifen, wenn unter Umständen solche Verschiebung die ganze Verkettung und gegenseitige Abstimmung vielfacher Reaktionen, von der früher die Rede war, zunichte machte, da ja die Wärmetönung der Einzelreaktionen verschieden, also auch der Einfluß einer Temperaturschwankung auf ihr Gleichgewicht verschieden groß sein muß. Es kommt freilich noch hinzu, daß die Temperaturkoeffizienten der einzelnen Reaktionen verschieden groß sind, und daß infolgedessen eine Temperaturänderung auch durch die Veränderung der Geschwindigkeiten eine Störung der normalen Reaktionsverkettung verursachen kann.

Es gibt nun in der Tat Beweise dafür, daß durch Wärme- und Kälteeinwirkung ein Gleichgewicht in einem Organismus sich hin und her schieben läßt. Sehr anschaulich geschieht dies in einem von Fitting[1]) angeführten Beispiel: die Blütenblätter von Erodium gruinum und Erodium ciconium sind bei niederen Temperaturen (bis etwa 20°) blau, bei höheren Temperaturen schlägt die Farbe rasch in Rosa um, bei noch höheren Temperaturen werden sie farblos. Kühlt man wieder ab, so kehren die ursprünglichen Farbentöne der Reihe nach zurück. Dieselbe Eigenschaft hat der Blütenfarbstoff auch noch nach Tötung der Zellen, ja sogar in wässeriger und alkoholischer Lösung; nur hat sich die Regeneration hier zeitlich verändert.

Eine quantitative Bestätigung des Prinzips vom beweglichen Gleichgewicht enthält das folgende Beispiel: Die Verbindung von Hämoglobin und Sauerstoff ist ein exothermer Vorgang; Temperatursteigerung muß also den endothermen Vorgang, d. h. die Dissoziation des Oxyhämoglobins begünstigen. Barcroft und A. V. Hill[2]) verfolgten dies quantitativ unter Anwendung der van 't Hoffschen Reaktionsisochore (S. 69 und 311) $\frac{d \ln k}{dT} = -\frac{U}{RT^2}$, worin k die Konstante des Gleichgewichts einer reinen Hämoglobinlösung mit Sauerstoff und U

---

1) Fitting, Zeitschr. f. Botanik 4, 81 (1912).

2) Barcroft und A. V. Hill, Journ. of physiol. 39, 81 (1910).

die Wärmetönung, bezogen auf 1 Mol Hämoglobin, bedeutet. Das heißt: sie bestimmten die Gleichgewichtskonstanten k bei verschiedenen Temperaturen aus den prozentischen Sättigungen des Hämoglobins mit Sauerstoff (S. 824) und berechneten U. Es ergab sich ein Mittelwert von 28000 Kal. Sie stellten dann ferner fest, daß bei der Verbindung von 1 g Hämoglobin mit Sauerstoff 1·85 Kal. gebildet werden. Dann muß das Molekulargewicht des Hb $28000/1{\cdot}85 = 15200$ betragen. Dieser Wert stimmt nun recht gut mit dem aus den Elementaranalysen oder aus den Messungen des osmotischen Drucks gewonnenen Werten überein, welche früher (S. 250) angeführt wurden. Die Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichts zwischen Oxyhämoglobin, Hämoglobin und Sauerstoff folgt also in der Tat der van 't Hoffschen Gleichung.

Dies trifft aber auch für den wichtigeren Fall zu, daß nicht eine reine Hämoglobinlösung, sondern Blut zum Untersuchungsobjekt genommen wird. Für dieses gilt, wie wir früher (S. 825) sahen, die Gleichgewichtsformel von Hill:

$$\frac{y}{l-y} = Kx^n,$$

worin y den Grad der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff, x den Sauerstoffdruck und n die mittlere Anzahl von Hämoglobinmolekülen bedeutet, welche im Blut in Komplexbindung vereinigt sind. Aus den besten Messungen der Oxyhämoglobin-Dissoziation bei menschlichem Blut ergab sich $n = 2{\cdot}2$. Ein hiermit übereinstimmender n-Wert wurde von Hill[1]) auf Grund der S. 826 angeführten Gleichung für die Reaktion zwischen Bikarbonat, reduziertem Hämoglobin und Sauerstoff ermittelt; er untersuchte an Hand der Messungen von L. J. Henderson und T. R. Parsons, wieviel Volumina CO_2 bei ungeänderter $H^{\cdot}$-Konzentration vom Blut aufgenommen werden, wenn die der normalen Sauerstoffkapazität des Blutes entsprechende Sauerstoffmenge (18·5 Vol.) ausgetrieben wird; der Wert beträgt etwa 8·8 Volumina. Da nach der angeführten Reaktionsgleichung nO_2 ausgetrieben werden müssen, wenn $1 CO_2$ aufgenommen wird, so ergibt sich $18{\cdot}5/8{\cdot}8 = 2{\cdot}1 = n$.

Zur Prüfung der Gültigkeit der Reaktionsisochore für das Hämoglobingleichgewicht im Blut kann man nach W. E. L. Brown und Hill[2]) nun folgendermaßen verfahren: man bestimmt wieder die Gleichgewichtskonstanten bei verschiedenen Temperaturen mit Hilfe der Hillschen Formel und berechnet mit den verschiedenen K-Werten aus der van

[1]) Hill, Journ. of biol. Chem. **51,** 359 (1922).
[2]) W. E. L. Brown und Hill, Proceed. Roy. Soc. B **94,** 297 (1923).

't Hoffschen Gleichung U, die Verbindungswärme von 1 $H(Hb)_n + nO_2$; ferner mißt man direkt u, die Wärmemenge, welche bei der Bindung von 1 O_2 auftritt. Dann muß $\frac{U}{u} = n$ sein. Brown und Hill berechneten U für CO_2-freies Blut zu 30.500 Kal., und fanden durch direkte Messung $u = 14400$. n ist demnach $30500/14400 = 2{\cdot}12$. Der Wert stimmt also gut mit den anderweitig ermittelten überein.

So sehen wir also das Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht auch in den Organismen wirken[1], und damit werden uns die sonst vielfach unverständlichen Schädigungen durch die maximalen und minimalen Temperaturen begreiflich; es wird uns weiter begreiflich, daß sich vor den gefährlichen Schwankungen der Temperatur die Organismen durch thermoregulatorische Einrichtungen zu schützen suchen, und die höchstdifferenzierten Tiere am meisten, weil in der großen Reaktionsgeschwindigkeit ihrer Protoplasmakomponenten, die durch Fermente und hohe Temperatur bedingt wird, zwar der unendlich große Vorteil der raschen Reaktionsfähigkeit gelegen ist, aber auch die Gefahr, leichter aus dem Gleichgewicht zu kommen als Systeme, deren Komponenten träger reagieren.

Einfluß von Druck auf die Organismen. Kehren wir nun noch einmal zurück zu der Frage nach den Mitteln, deren sich die Organismen zur Beschleunigung der Prozesse in ihnen bedienen können! Außer den beiden eben besprochenen Vorrichtungen, den Katalysatoren und der Wärme, ist noch ein Mittel zu erörtern, die Variierung des Druckes. Allerdings kann dies Mittel, wie wir gleich sehen werden, nur in beschränktem Maße für physiologische Fragen in Betracht gezogen werden.

Für viele Fälle ist nämlich gezeigt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit in Lösungen durch Druck nur wenig beeinflußt wird; die Inversion in einer 20 %igen Rohrzuckerlösung mit Hilfe von normaler Salzsäure wird z. B. durch 100 Atmosphären nur um 1% verlangsamt. Jedoch werden in anderen Fällen chemische Gleichgewichte in einer für physiologische Vorgänge durchaus erheblichen Weise verschoben. So hat Tammann[2]) gezeigt, daß bei den schwachen Elektrolyten der Dissoziationsgrad unter dem Einfluß von einigen hundert Atmosphären bedeutend, um 10—20 % und mehr gesteigert werden kann. Da nun

---

1) Die vermehrte Bildung von Zucker auf Kosten von Stärke bei Temperatursenkung in vielen Pflanzenteilen kann wegen der geringen Wärmetönung der hydrolytischen Stärkespaltung nach Euler (Pflanzenchemie II, 236, Braunschweig 1909) nicht durch das Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht allein erklärt werden.

2) Tammann, Zeitschr. f. Elektrochemie 16, 592 (1910).

schwache Säuren und Basen mannigfacher Art in den Organismen vorkommen, so wird man damit rechnen können, daß unter Druckeinfluß durch Vermehrung der aktiven H- oder OH-Ionen physiologische Zustandsänderungen zu beobachten sind. In der Tat fanden Chlopin und Tammann[1]), daß bei etwa 300 Atmosphären Wachstum, Teilung, Virulenz und andere Erscheinungen bei den Mikroorganismen verringert werden, und Ebbecke[2]) teilte Beobachtungen mit, nach denen eine rasche allseitige Drucksteigerung von 0 auf 300 bis 400 Atmosphären bei Muskeln, die in physiologische Kochsalzlösung oder in Öl eingebettet sind, eine Zuckung auslöst, selbst wenn die Muskeln durch Auslaugen mit Rohrzuckerlösung (siehe S. 629) oder durch Narkose für den elektrischen Strom vorher unerregbar gemacht wurden, und daß eine etwas länger währende Aufrechterhaltung des hohen Druckes eine (reversible) Dauerkontraktur erzeugt. Ebbecke ebenso wie schon Chlopin und Tammann ziehen für die physiologischen Wirkungen die Möglichkeit einer Steigerung der $H^{\cdot}$- oder OH'-Konzentration durch den Druck in Frage. Vielleicht bewirken diese eine Eiweißveränderung, da nach Angabe von Bridgman[3]) bei einem Druck von 7000 Atmosphären Hühnereiweiß koaguliert.

Von allgemeinerer biologischer Bedeutung, als diese Beobachtungen bei exzessivem allseitigen Druck, sind die Beobachtungen an Systemen, in denen eine Gasphase vorkommt, sei es, daß das ganze System aus einem Gas oder einer Gasmischung besteht, sei es, daß neben flüssigen und festen Phasen Gasphasen existieren. Denn da ein Gasvolumen vom Druck sehr stark abhängig ist, so ändert sich mit dem Druck die Konzentration in dem System, und in dem zweiten Fall nicht bloß in der Gasphase, sondern auch in der flüssigen Phase, in der sich das Gas nach dem Henryschen Gesetz dem Druck entsprechend löst. Und mit der Konzentration ändert sich die Reaktionsgeschwindigkeit. Dem zweiten Fall entsprechen die Organismen, wenn man als ein System sie selbst samt ihrem Medium rechnet. Das Medium ist entweder Luft, deren Sauerstoffanteil gelöst an den Stoffwechselvorgängen teilnimmt, oder es ist Wasser, in dem sich der Sauerstoff der Luft entsprechend seinem Partialdruck löst und von da aus sich auf die Organismen verteilt. Wenn wir nun den Einfluß der Druckwirkung in solch einem zusammengesetzten System auf den Stoffwechsel der zu dem System gehörigen Organismen studieren, so sind die Untersuchungen natürlich

---

1) Chlopin und Tammann, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. 1900.
2) Ebbecke, Pflügers Arch. **157**, 79 (1914).
3) P. W Bridgman, Journ. of biol. Chem. **19**, 511 (1914).

nicht annähernd von dem allgemeinen Interesse, das die Untersuchung der Beschleunigungen durch Katalysatoren und durch Wärme beanspruchte, weil bei diesen die Beschleunigung sich auf sämtliche chemischen Vorgänge innerhalb der Organismen erstreckte, während die Drucksteigerung nur für die Reaktionen von Bedeutung ist, an denen sich der Sauerstoff selbst mitbeteiligt. Aber gerade die Erscheinungen bei dieser speziellen Beeinflussung durch Druck sind, vom Standpunkt der physikalischen Chemie aus betrachtet, sehr merkwürdig.

Einfluß des Sauerstoffdruckes auf die Oxydationen. Es ist schon lange bekannt, daß viele Organismen das Leben in komprimiertem Sauerstoff nicht vertragen (P. Bert)[1]. Die Kompression an und für sich ist nicht das Schädliche, denn es macht den Organismen nichts, wenn sie unter 10—12 Atmosphären Druck leben, wovon nur eine auf Rechnung von Sauerstoff und die anderen etwa auf Rechnung von Stickstoff kommen. Sondern es ist speziell der erheblich komprimierte Sauerstoff, welcher schädigt. Die höheren Organismen gehen dabei sonderbarerweise unter den deutlichen Symptomen des Sauerstoffmangels zugrunde, wie wenn sie sich in einer reinen Wasserstoffatmosphäre befänden. Ganz allmählich entwickelt sich eine Lähmung des Nervensystems, die Atmung verlangsamt sich, und meist sterben die Tiere ruhig, ohne vorausgehende Krämpfe; so verhalten sich z. B. Frösche und Mäuse (Lehmann)[2]; aber auch ausgeschnittene Froschherzen, die für gewöhnlich 24—48 Stunden pulsieren, schlagen unter 10—12 Atmosphären Sauerstoffdruck nur 8—9 Stunden lang. Ferner zeigt sich derselbe schädliche Einfluß bei allen höheren Pflanzen[3], deren Wachstum und Atmung unter der Pression sich vermindern. Auch manche Bakterien ziehen Sauerstoff von niederem Druck dem komprimierten vor (Engelmann)[4]. Natürlich muß die Verdichtung ein gewisses Maß überschritten haben, ehe die Schädigung beginnt. Schwache Kompressionen sind indifferent oder wirken sogar manchmal bei Pflanzen wachstumsbeschleunigend[5], wie man es wohl, der größeren Dichte des reagierenden Sauerstoffes entsprechend, von vornherein erwarten könnte.

Hier haben wir also ein ähnliches Paradoxon vor uns, wie vor-

---

1) P. Bert, La pression barométrique, 1878.

2) K. B. Lehmann, Pflügers Arch. **33**, 173 (1884).

3) Siehe Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl. **1**, 548 und **2**, 132.

4) Engelmann, Botanische Zeitung 1882, 320. Zitiert nach Ewan, Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 316 (1895); siehe auch Pütter, Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**, 363 (1904).

5) Pfeffer, Pflanzenphysiologie **2**, 132.

her, als wir etwa die Verlangsamung des respiratorischen Gaswechsels bei Pflanzen durch Temperatursteigerung beobachteten.

Die Verlangsamung der Verbrennungen im Organismus unter hohen Sauerstoffdrucken ist nun keine Erscheinung, die an die Lebensprozesse gebunden ist, sondern kommt auch sonst vor unter einfachen Verhältnissen, bei denen man den Vorgang messend verfolgen kann. Schon Davy wußte, daß Phosphor in reinem Sauerstoff nicht leuchtet; man muß den Sauerstoff mit einem anderen Gas oder in der Luftpumpe verdünnen, damit der Phosphor in ihm verbrennt. Ähnlich ist es mit dem Wasserstoff; Mitscherlich[1]) fand, daß er sich bei Sauerstoffzumischung in einem Kolben unter 760 mm Druck bei 609° entzündete, unter 365 mm Druck schon bei 546°; die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen den beiden Gasen war durch die Druckerniedrigung also gesteigert. Ein gutes Beispiel für die Verzögerung der Oxydation durch Druck ist auch ein Experiment von van de Stadt[2]) mit Phosphorwasserstoff und Sauerstoff. Beide reagieren in einem verschlossenen Gefäß bei höherem Druck langsam miteinander; die durch den Umsatz verursachte Druckabnahme führt aber zum Schluß, wie die folgende Tabelle ergibt, plötzlich zu explosiver Vereinigung.

Zeit in Stunden	Druck	Druckabnahme per Stunde	Zeit in Stunden	Druck	Druckabnahme per Stunde
0	756		21	696·5	
2	757	4·0	25	685·5	2·8
8	737	3·3	31	665	3·4
12	724	3·2	34	655	3·3
			Explosion		

Am vollständigsten geben die Bedeutung der Druckvariation wohl die Versuche von Ewan[3]) wieder, der die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen zwischen Phosphor und Sauerstoff einerseits und zwischen Azetaldehyd und Sauerstoff andererseits maß. Die Reaktion zwischen Phosphor und Sauerstoff läßt sich von 0—710 mm Druck durch die Gleichung:

$$-\frac{dp}{dt} = kp^{1/2} \ln \frac{P}{P-p'}$$

darstellen, in der $-\frac{dp}{dt}$ die Abnahme des Sauerstoffdruckes p, P den Gesamtdruck von Sauerstoff und Phosphordampf, p' den Partialdruck

---

1) Mitscherlich, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 399 (1893).
2) van de Stadt, Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 322 (1893).
3) Ewan, Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 315 (1895).

des Phosphordampfes und $\ln \frac{P}{P - p'}$ einen Faktor bedeutet, der die von der verschiedenen Verdampfungsgeschwindigkeit des Phorphors bei verschiedenem Druck herrührenden scheinbaren Unregelmäßigkeiten im Reaktionsverlaufe erklärt und beseitigt. Die Geschwindigkeit ist also bei niederen Drucken proportional der Wurzel aus dem Sauerstoffdruck, was (nach S. 184) auf eine Reaktion mit den Sauerstoffatomen, nicht mit den Molekülen hindeutet[1]). Von 70 mm Druck ab wächst k dann langsamer, als der Theorie entspricht, die Geschwindigkeit erreicht ein Maximum und sinkt von da ab, bis bei etwa 200 mm die Reaktion zum Stillstand kommt. Ähnlich ist es mit dem Azetaldehyd: bis zu 450 mm steigt die Oxydationsgeschwindigkeit, bei 530 mm ist sie bereits Null.

Eine Erklärung für all diese Prozesse fehlt; ist sie gefunden, dann sind vielleicht auch die analogen Vorgänge bei den Organismen zu begreifen, obgleich das allerdings nicht sicher ist; denn man darf nicht vergessen, daß eine Reihe von Oxydationen von dem Einfluß des Sauerstoffdruckes frei ist; z.B. Pyrogallussäure oder Ferrosulfat werden durch komprimierten Sauerstoff ebenso gut oxydiert wie durch verdünnteren[2]). —

Soviel von diesen Vorgängen, soweit die physikalisch-chemische Methode an sie heranreicht! Denn bei diesem wie bei den meisten der hier behandelten Probleme ist sie nur einer von den vielen Schlüsseln, welche uns den Weg zur Erkenntnis erschließen. Aber vielleicht ist in dem Gesagten doch der Nachweis enthalten, daß die physikalisch-chemische Methode in vielem leistungsfähiger ist als andere, daß das, was Lust erwecken kann, sich ihrer zu bedienen, mehr ist als bloß der Reiz des Andersartigen; vielleicht daß sie dem oder jenem vorkommt wie ein besonders glücklicher Griff hinein in das Gewirr von Fäden, denen wohl der vielfältige Zusammenhang der Naturprozesse vergleichbar ist, wie ein Griff, der wirklich festhält, und der einen Faden faßt, welcher weiter sich verfolgen läßt, als manche andere, die entgleiten oder nur noch mehr verknoten.

---

[1]) Siehe eine ähnliche Reaktion bei Thunberg, Skandinav. Arch. 30, 285 (1913).

[2]) Lehmann, loc. cit. 178. Siehe hierzu ferner: Konopacki, Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie 1907, 357, besonders S. 412 und 422 ff.

Autorenregister.

A.

B.

G.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

Sachregister.

A.

B.

C.

D.

H.

I.

K.

L.

M.

Q.

R.